



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN KEDİLERDE BAZI
ANEMİ PARAMETRELERİ İLE HEPSİDİN DÜZEYİNİN
İLİŞKİSİ**

Veteriner Hekim İlkim GÜLDAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Şima Şahinduran

BURDUR-2024

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN KEDİLERDE BAZI
ANEMİ PARAMETLERİ İLE HEPSİDİN DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ**

İlkin GÜLDAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

*Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0844-YL-22 proje numarası ile desteklenmiştir.*

BURDUR-2024

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN’a şükranlarımı sunarım. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışma sürecinin her aşamasında bana destek olan çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek Lisans öğrenimim sırasında her zaman yanımda ve destek olan sevgili annem Selda GÜLDAĞ, babam Sedat GÜLDAĞ ve nişanım Kağan GÜNDÜZ’e şükranlarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TÜRKÇE ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi	3
2.2. Kedilerde Kronik Böbrek Yetmezliği	7
2.2.1. Etiyoloji	7
2.2.2. Patogenez	9
2.2.3. Klinik Görünüm	10
2.2.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı	11
2.2.5. Sınıflandırma	19
2.2.6. Ayırıcı Tanı	20
2.2.7. Prognoz	20
2.2.8. Korunma	21
2.2.9. Sağaltım	21
2.3. Hepsidin	26
2.3.1. Hepsidin Bileşimi ve Fizyolojisi	26
2.3.2. Hepsidin Düzeyini Etkileyen Başlıca Faktörler	28
2.4. Anemi	35
2.4.1. Anemi Etiyolojisi	35
2.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Anemi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Hayvan Materyali	40
3.2. Kanların Alınması ve Saklanması	41
3.3. İstatiksel Değerlendirme	
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	63

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Karnivor böbreğinin yapısı (Akosman ve Fidan, 2022)	5
Şekil 2.2.	Kronik böbrek yetmezliklerinde en sık görülen bulgular (Acierno, 2019; Durgut, 2000)	11
Şekil 2.3.	Kedilerin L/L böbrek görüntüsü (Çayır,2008)	19
Şekil 2.4.	Kronik böbrek yetmezliği ile hepsidin üretimi arasındaki ilişki (Atikson ve Warady, 2017)	27
Şekil 2.5.	Hepsidin demir metabolizmasına etkisi (Agarwal ve Yee, 2019)	32
Şekil 2.6.	Kronik böbrek yetmezliği ve anemi (Babit ve Lin, 2012)	38
Şekil 3.1.	Çalışmamıza ait ELISA test yapımının aşamalarından fotoğraflar	41
Şekil 4.1.	Çalışmaya dahil edilen kedilerin cinsiyet dağılımı	42
Şekil 4.2.	Çalışma grubu yaş dağılımı	42
Şekil 4.3.	Kontrol grubu yaş dağılımı	43
Şekil 4.4.	KBY saptanan kedilerde klinik semptomların görülme oranı	43
Şekil 4.5.	KBY tanısı konmuş kedilerde kaşeksi görüntüsü	44

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Proteinüri olan kedilerde UPC değerlerinin sınıflandırılması (Vaden ve Elliott,2016)	17
Tablo 2.2.	Kedilerde serum kreatinin (mg/dL) değerine dayalı KBY'nin IRIS evreleri	19
Tablo 2.3	Kedilerde idrar protein:kreatinin oranına dayalı proteinürinin IRIS sınıflandırması	20
Tablo 2.4.	IRIS yönteminde SDMA ve kreatinin değerlerinin birlikte değerlendirilmesi	20
Tablo 2.5.	IRIS'ın arteriyel hipertansiyon sınıflandırması	20
Tablo 4.1	Çalışma ve kontrol grubu kedilerin hematolojik sonuçları	45
Tablo 4.2.	Çalışma ve kontrol grubu kedilerinin biyokimyasal sonuçları	45
Tablo 5.1.	Hepsidin ile anemi parametreleri Spearman korelasyon analiz bulguları	52

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
Na	Sodyum
K	Potasyum
Ca	Kalsiyum
iv	İntravenöz
ADH	Antidiüretik Hormon
pH	Hidrojen Kuvveti
BUN	Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KBH	Kronik Böbrek Hastası
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA	Enzyme Linked İmmunosorbent Asay
g	Gram
mg	Miligram
IRIS	International Renal Interest Society (Uluslararası Böbrek Derneği)
ACEi	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
cm	Santimetre
°C	Santigrat
dl	Desilitre
HGB	Hemoglobin
WBC	Total Lökosit Sayısı
LYM	Lenfosit
µg	Mikrogram
PCV	Paket Hücre Hacmi
PLT	Platelet / Trombosit Sayısı
RBC	Eritrosit Sayısı
SAA	Serum Amiloid - A
CREA	Kreatinin
IL-6	İnterlökin-6
Ig	İmmunglobulin
L/L	Latero Lateral
Kİ	Kemik İliği
ADMA	Asimetrik Dimetilarjinin
SDMA	Simetrik Dimetilarjinin
GFH	Glomerular Filtrasyon Hızı
FGF23	Fibroblast Büyüme Faktörü
UPC	Protein Kreatinin Oranı
HIF	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
EPO	Eritropoetin
ESA	Eritropoez Uyarıcı Ajanlar
PTH	Paratiroid Hormon

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Kedilerde Bazı Anemi Parametreleri ile Hepsidin Düzeyinin İlişkisi

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kedilerde sık görülen bir sağlık sorunudur ve önemli komplikasyonlara yol açabilir. Anemi, kanın yeterli oksijen taşıma kapasitesinin azalmasıyla karakterize olan bir durumdur ve KBY hastası olan kedilerde sıklıkla görülmektedir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen aneminin mekanizması farklı şekillerde olabilmektedir. Son yıllarda, aneminin KBY ile ilişkisi ve altında yatan mekanizmaları araştıran çalışmalar artmaya başlamıştır. Bu bağlamda hepsidin adlı bir peptitin rolüne yönelik ilgi de artmıştır. Hepsidin, demirin bağırsak emilimi ve vücuttaki depolanmasını kontrol ederek demir metabolizmasında kilit rol oynamaktadır. Bu tezin temel amacı, kronik böbrek yetmezliğinde hepsidinin yerini araştırmak ve anemi parametreleri ile hepsidinin arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Bu çalışmada KBY olan 10 kedi ile sağlıklı 10 kedinin anemi parametreleri ile hepsidin değerleri belirlenmiştir. İki grup arasında hepsidin değeri açısından istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark olduğu ortaya konmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca, HBG ve RBC değerleri ile hepsidin değeri arasında da oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$), HCT değeri ile hepsidin değeri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,004$). Elde edilen sonuçlar, kedilerde KBY olgularında hepsidin parametresinin önemini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Hepsidin, Kedi, Kronik böbrek yetmezliği

ABSTRACT

The Relationship Between Some Anemia Parameters and Hepcidin Levels in Cats With Chronic Renal Failure

Chronic kidney disease (CKD) is a common health issue in cats, leading to significant complications. Anemia, characterized by a reduction in the blood's capacity to carry oxygen, is frequently observed in cats with CKD, negatively impacting their quality of life. The mechanism of anemia can vary. In recent years, studies investigating the relationship between anemia and CKD, as well as the underlying mechanisms, have increased. In this context, there is growing interest in the role of a peptide called hepcidin. Hepcidin plays a crucial role in iron metabolism by controlling the absorption of iron in the intestines and its storage in the body. The primary aim of this thesis is to explore the role of hepcidin in chronic kidney disease and to elucidate the relationship between anemia parameters and hepcidin. In this study, anemia parameters and hepcidin values were determined in 10 cats with CKD and 10 healthy cats. A statistically significant difference in hepcidin values was found between the two groups ($p < 0.001$). Additionally, a significant relationship was observed between HBG and RBC values and hepcidin ($p < 0.001$), while the difference between HCT values and hepcidin was statistically significant ($p = 0.004$). The results emphasize the significance of hepcidin parameters in cases of CKD in cats.

Keywords: Anemia, Cat, Chronic kidney disease, Hepcidin

1. GİRİŞ

Böbreklerdeki fonksiyon kayıplarının kronik böbrek yetmezliğine sebep olduğu bilinmektedir. Böbrekler dekompenzasyon yetenekleri yüksek organlardır. Bu sayede glomerüler filtrasyon yetenekleri nefronların %10'u sağlam kalana kadar devam eder ve bunun özellikle kedilerde KBY belirtilerinin çok geç görülmesine sebep olduğu bilinmektedir (Altıntaş ve ark., 2006). Glomerüler filtrasyonda meydana gelen azalma böbreklerin sıvı-solüt dengesini ayarlayabilme kabiliyetlerinde düşüşe ve aynı zamanda endokrin bozukluklara sebep olur. (Tanrıverdi, 2010).

Kronik böbrek yetmezliği, üremi olarak adlandırılan bir dizi değişikliği beraberinde getirir (Tanrıverdi, 2010). Böbrek boyutlarının KBY görülen olgularda genel olarak küçüldüğü gözlenmiştir (Tanrıverdi, 2010). KBY'nin önemli diğer belirtileri ise zayıflama, poliüri, polidipsidir ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler komplikasyonlardır (Altıntaş ve ark., 2006; Üren ve ark., 2009; Ross 1999). KBY olan kedilerde hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lenfosit, monosit ve eozinofil değerlerinde belirgin şekilde azalmalar olup bunun yanında da lökosit ve nötrofil, serum üre konsantrasyonu ve kreatinin değerleri belirgin düzeyde artmalar tespit edilmiştir. (Altıntaş ve ark., 2006).

KBY'ne bağlı olarak ortaya çıkan anemi, demir eksikliği ve eritropoetin eksikliği gibi temel nedenlere dayanmaktadır (Wojtaszek ve ark., 2020). Bu aneminin özellikleri normokromik, normositik ve hipoproliferatif olup, demirin bağırsaktan emilimi, demir depolarının düzeyine bağlı olarak değişmektedir (Bemelmans ve Buurman, 1993; Shindler ve ark., 2002; Wojtaszek ve ark., 2020).

Bu kompleks süreçlerde demir homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan hepsidin, akut faz proteini olarak bilinir. Hepsidin, demir eksikliğini düzenlerken, aynı zamanda inflamatuvar süreçlere yanıt olarak salınmaktadır (Nakanishi ve ark., 2019; Wojtaszek ve ark., 2020). Özellikle, hepsidin ile demir

homeostazisi arasındaki çift yönlü etkileşim bulunur. Bu etkileşim ise kronik böbrek hastalıklarında anemi gelişiminde önemli bir faktördür (Wojtaszek ve ark., 2020).

Bu bilgilere dayanılarak yapılması planlanan çalışmada, KBY bulunan kedilerde anemi değerleri ile hepsidin düzeyi arasındaki bağlantının değerlendirilmesi hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi

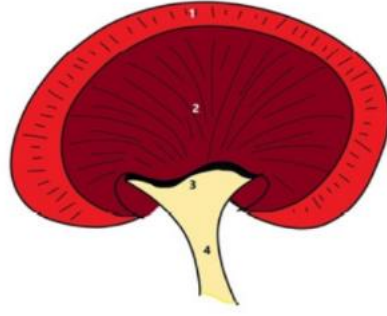
Yaşamın devam ettirilebilmesi için uyum içinde çalışan pek çok fizyolojik fonksiyonun sonucunda oluşan tepkimelerin ürettiği metabolik atıklar, atılımları için böbreklere gelirler ve burada filtrelenirler (Acierno, 2019; Akosman ve Fidan, 2022). Kan dolaşımı ile böbreklere ulaşan metabolik atıklar böbreklerin ana fonksiyonu olan süzme işlemini yapmasının ardından idrar halinde vücuttan atılır (Akosman ve Fidan, 2022). Vücutta homeostazisin sağlanmasında böbrekler en etkili organlardır ve bunu kanın plazmasını filtre ettikten sonra oluşturduğu idrarı vücut dışına atarken faydalı olan maddelerin ise geri emilimini sağlayarak yapar (Akosman ve Fidan 2022; Bartges, 2012). Böbreğin bu işlevi ile vücutta pH'ın dengelenmesini sağlar, ozmolariteyi belirler ve sıvı elektrolit dengesini oluşturması sayesinde kan basıncını da kontrol eder. Nefronların %75 kaybında dahi böbrekler işlevlerini yerine getirebilmektedir ancak fonksiyon kaybı olan nefronlar rejenere olamamaktadır (Akosman ve Fidan, 2022).

Böbrekler median hattın her iki tarafında ve cavum abdominalis'in tavanında bulunurlar (Akosman ve Fidan, 2022; Çayır, 2008). Birinci lumbal vertebranın altında lokalize olurlar (Akosman ve Fidan, 2022).

Karnivorlarda böbrek şekli dolgun ve yuvarlak fasulye şeklindedir. Sol böbrek pozisyona göre bazen yer değiştirse de sağ böbreğin karaciğer ile bulunan bağlantısı sol böbreğe göre daha stabil olmasını sağlar (Bahadır ve Yıldız, Dyce ve ark., 1987). Her iki böbreğinde palpasyonla muayenesi kedilerde kolaydır. Sol böbrek sağ böbrekten daha geride bulunmaktadır (Akosman ve Fidan, 2022). Hasta ayakta dururken yapılmasını önerilen palpasyonun sonucunda böreğin yüzey düzgünlüğü, boyutu, şekli ve kıvamı değerlendirilir (Kaya,1998). Karnivorlarda böbrek fasulye tanesi şeklindedir. Aynı zamanda palpasyon esnasında alınan ağrı ise muayene için önemlidir (Kaya,1998).

Böbrekler üç katman ile sarılmıştır. En dışta capsula seroza katmanı, altında capsula adiposa adı verilen yağ doku ve en içte capsula fibrosa bulunmaktadır (Akosman ve Fidan, 2022; Çayır, 2008). Capsula seroza *sarkık* böbreklerde böbreğin tüm yüzeylerini sararken sarkık olmayanda sadece alt kısmı sarar ve peritondan gelmektedir. Capsula adiposa diğer organların basıncından böbreği korur, bir yağ katmanıdır ve böbreği sarar. Bu yağ katmanının miktarı ise kedilerde hormonlarla yakından ilişkilidir (östrus, gebe, yaşlılık vs. buna etkilidir) (Dursun, 2002; Hazıroğlu ve Milli 2001). Capsula fibrosa böbreği ve böbreğe girip çıkan tüm yapıları saran bir bağ doku oluşumlu tabakadır ve böbreğin iç boşluğuna kadar ulaşır (Dursun, 2002). Bu katmanda iç basınç gibi durumlarda genişleme özelliği bulunmamaktadır ve bu da böbreğin iç basıncının arttığı durumlarda parankiminin zarar görmesine sebep olmaktadır (Bahadır ve Yıldız, 2005).

Böbreğin kesitleri ise en dışta korteks reni, bir altta medulla renalis ve en içte pelvis renalisten oluşmaktadır (Şekil 2.1) (Akosman ve Fidan, 2022). Kortekse atılan uzunlamasına kesitte renal corpusculer görülür ve bowman kapsülleri ile glomerulus içerir. Korteksin altındaki katman olan medulla ise korteksten daha açık renkte olup henle kulpu, toplayıcı tubuller ile damar ve sinirleri içerir. Medullanın altında kalan pelvis renalis ise huni şeklindedir (Kaya, 1998).



Şekil 2.1. Karnivor böbreğinin yapısı. 1.Korteks renis 2. Medulla renalis 3. Pelvis renalis 4. Üreter (Akosman ve Fidan, 2022)

Nefronlar böbreklerin fonksiyonel birimleridir. Nefronların yenilenme özellikleri yoktur. Bir böbrekte ortalama olarak bir milyon bulunan nefronun sayısı bu nedenle yaşlandıkça azalmaktadır (Noyan, 1998).

Vücutta bulunan gerek metabolizma sonu gerekse dışarıdan alınan atıkların atılımını idrar yolu ile sağlaması böbreğin başlıca görevidir (Çayır, 2008). İdrar; böbreğe gelen kanın nefron yardımıyla filtre edilmesinin ardından gerçekleşen sekresyon, reabsorbsiyon ve konsantrasyon işlemlerinden sonra korteks reniste oluşur. Nefronu oluşturan yapılar ise Distal tubül, Henle kulpu, proximal kıvrımlı tubül, Bowman kapsülü ve glomeruluslardır (Akosman ve Fidan, 2022). Glomeruluslar filtre görevi görür ve plazma ultrafiltratının oluşmasını sağlar (Vaden ve Elliott, 2016). Filtre edilen plazmadan ayrıştırılan maddeler vücuttan uzaklaştırılır ve gerekli maddeleri ise kan dolaşımına geri verir (Guyton ve Hall, 1996). Korteksten toplayıcı kanalların oluşturduğu malpighi piramitleri ile üreterin böbreğin içine girdikten sonra genişleyerek oluşturduğu pelvis renalise ulaşır ve burada birikir (Akosman ve Fidan, 2022). Bu sayede vücudun tüm sıvı ve elektrolit dengesine böbreklerin etkisi çok büyük olmaktadır (Çayır, 2008).

Böbreklerin görevleri arasında en önemlilerinden biri hormon salgılamasıdır (Acierno, 2019; Akosman ve Fidan, 2022). Renin hormonu böbreklerde salgılanan hormonlardan biridir. Jukstaglomeruler bölge olarak adlandırılan bölgede hormon

üretimi yapabilen özelleşmiş hücreler bulunmaktadır. Renal arter basıncının düşüşü ile salgılanan renin hormonu, anjiotensinin anjiotensin-1'e dönüştürülmesini sağlarken, anjiyotensin dönüştürücü enzim ise akciğerden salgılanarak anjiyotensin-1'i anjiyotensin-2 dönüştürür. Sonucunda arteriyel damarların daralması ile kan basıncının artışı sağlanmış olur. Na'nın plazma miktarının düşüşü anjiotensin-2 seviyesinin yükselmesine ve Na'nın emiliminin artırılmasına sebep olur ve aynı esnada ADH salgısı da artar ve Na'nın kandaki dengesi sağlanmış olur. Böbreklerin salgıladığı hormonlardan bir diğeri eritropoetindir ve eritropoezin başlamasından sorumludur, eritrosit üretiminde önemli rol alır. Böbreklerde salgılanan hormonlardan bradikinin ise arteriyollerin genişlemesinde görevlidir (Akosman ve Fidan, 2022; İmren, 1998).

Üreterler; bir çift organ olan üreterler idrarın vesicae urinaria'ya taşınmasında görevlidir. Retroperitoneal olarak yerleşen abdominal kısım pelvinal kısım olmak üzere 2 kısımdan oluşmuştur (Akosman ve Fidan, 2022).

Vesicae Urinaria; Zar şeklinde bir kese olan ve pelvis boşluğun taban kısmında bulunan bir organdır. Esnek yapısı sayesinde doldukça pelvis boşluğa doğru genişleme yapar. Üç ana tabakadan oluşur en dışta tunica serosa, ortada tunica muscularis ve en içte tunica mucosa bulunur. Özellikle idrarla dolu olan kese dışarıdan rahatlıkla palpe edilebilir; palpasyonda kıvamı, dolgunluğu ve dış yüzeyinin düzgünlüğü değerlendirilebilir (Akosman ve Fidan, 2022).

Üretra; Erkeklerde hem sperm hem de idrar atımını sağlayan kanal olan üretra dişilerde ise sadece idrarın dış ortama atılımını sağlar. Dişilerde symphysis pelvina'nın üstünden yükselir ve genital organlara ulaşır daha sonra vulva dudaklarının arasından geçer. Erkeklerde farklı olarak os penis'in içinden penise devam eder, vulva ve penise ulaşan idrar vücut dışına atılır (Akosman ve Fidan, 2022).

2.2. Kedilerde Kronik Böbrek Yetmezliği

Böbreklerin 3 ay veya daha uzun süredir fonksiyonel ya da yapısal olarak bozukluğu durumlarına kronik böbrek yetmezliği denir. Kronik böbrek yetmezliğinde böbreklerdeki fonksiyon kaybı bir süre sabit kalsa da nefronlarda görülen hasarlar sıklıkla ilerlemeye devam eder ve geri dönüşümsüz kayıplara neden olur (Bartges, 2012; KuKanich ve ark., 2020).

Böbrek hastalıklarının tedavisinin zorluğu ile tedavi yöntemlerinin zaman alması açısından veteriner hekimlikte önemli bir yer tutmaktadır. Kedilerin evde beslenmesinin artışının ardından artan gıda protein değerleri böbrek hastalıklarının sıklaşmasındaki en büyük sebeplerden biridir. (Şahin ve Çamkerten, 2003). Böbrek hasarı; böbreklerin asil görevleri olan üremik toksinlerin atımı, idrar konsantrasyonun ayarlanması, elektrolit dengesinin kurulması ve hormon üretiminin progresif bir şekilde azalması ile kendini gösterir. Böbreklerin en önemli yapıları olan nefronların geri dönüşü olmaksızın aşamalı bir şekilde kaybı nedeni ile kronik böbrek yetmezliği meydana gelir (Acierno, 2019). Kedilerde sıklıkla görülen böbrek yetmezliği başlangıçta subklinik görülür ve sonrasında ilerleme ile böbrek hastalıklarının son evresine ulaşır (Tipisca ve ark., 2016).

2.2.1 Etiyoloji

Kronik böbrek hastalığı çoğunluğunu 12 yaş üzeri kedilerin oluşturduğu, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artan, evcil kedilerin en yaygın metabolik hastalığıdır (Brown ve ark., 2016). Özellikle 10 yaşından sonra böbreklerdeki fonksiyon kaybı ortalama %50 civarında görülmektedir (Şahin ve Çamkerten, 2003). Sklerotik glomerüler yapı geriatrik kedilerde daha sık meydana gelir. Renal hasarları belirli bir yaşa kadar tolere edebilseler de yaş ilerledikçe hasarlara karşı hassasiyet artar. KBY kedilerde köpeklere göre daha sık görülen bir hastalıktır. Bir çalışmada, kedilerin %12,1'inde böbrek yetmezliğinin ölüm nedeni olarak tespit edildiği belirlenmiştir.

Özellikle 5 yaş ve üzeri kedilerde, ölüm sebepleri arasında en sık rastlanan faktördür (Brown ve ark., 2016).

Kronik böbrek hastalığı, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle yüksek riskli ve katabolik bir hastalıktır. KBY'nin tespit edilmesi bazı durumlarda zor olmaktadır (Dong ve ark., 2019; Lees, 2004; Wang ve ark., 2023). KBH geri dönüşü olmayan ve ilerleyici bir hastalıktır (Wang ve ark., 2023). Ancak böbrek hastalıkları genelde semptom göstermeden ilerlerler (Grauer, 2005; Hazıroğlu ve Milli, 2001). Bu hastalıkta böbrek işlevi ve kütlesi ilerleyici bir şekilde azalmaktadır. KBH'nın tanımlanmasında son yıllarda en sık GFH ve albümin- kreatinin oranı kullanılmaktadır. İlk 3 evrede müdahale çok önemlidir, doğru müdahale yapılamazsa KBH son evreye kadar hastalık ilerleyecek, sonucunda üremi ile birlikte böbrek fonksiyonlarının tamamen kaybı yaşanacak ve hastanın artık hayatı tehlikede olacaktır (Wang ve ark., 2023).

Hastalığın başlangıcına katkıda bulunacak faktörler; iskemi, aşırı fosfor, rutin aşılar ve yaşlanmadır. Oluşan böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde ise en etkili faktörler fosfor alımındaki yükseklik, anemi ve proteinürinin büyüklüğü yer almaktadır (Brown ve ark., 2016). Kronik böbrek yetmezliği iki ana sebepli oluşabilir, bunlardan bir kongenital diğeri ise edinseldir. Kongenital böbrek yetmezliği gelişenlerde genelde böbreklerde aplazi görülür veya böbrek polikistikdir (Acierno, 2019). Edinsel olan böbrek yetmezlikleri ise böbrek parankiminde oluşan hasar nedenli nefronların kaybı ile böbrek fonksiyonlarının kaybıyla meydana gelen yetmezliklerdir. Kronik böbrek yetmezliğinin sebepleri değişken olmakla birlikte klinik bulgular ve tedavi yolu genellikle benzerdir (Acierno, 2019). Vücuttaki kalp debisinin ortalama %25'ini alan böbrekler oksijenasyon ve perfüzyondaki azalma eğiliminden fazlasıyla etkilenir. Uzun süren azalmış kan akışı veya hipoksi gibi durumlar böbrek yapılarında bozulmaya sebep olduğu gözlenmiştir. Bu bozulma sonucu ortaya çıkan hasar GFH'nın düşmesine sebebiyet verir (Tyagi ve Aeddula, 2023). KBH glomerüler filtrasyon hızına göre beş ana evreye ayrılır ve bunun son evresi kronik böbrek yetmezliği olarak tanımlanır (Wang ve ark. 2023).

Kronik böbrek yetmezliği özellikle yaşlı kedilerde karşımıza sıklıkla çıkmaktadır, öyle ki popülasyon genelinde %0,5 - %1 insidansa sahiptir. Minnesota’da yapılan bir araştırmaya göre 15 yaş üzerindeki kedilerin ortalama %30- 80’inde kronik böbrek yetmezliği görülmüştür (Bartges, 2012; KuKanich ve ark., 2020). Böbrek yetmezliği görülen hastaların %53 ise 7 yaştan büyük olacak şekilde saptanmıştır (Bartges, 2012; KuKanich ve ark., 2020). Uluslararası Renal İlgili Derneği (IRIS) evre 1 ve evre 2’nin kedi popülasyonundaki genel dağılımı 10 yaşına kadar olan kedilerde %38 – 41 iken 15 yaşından büyük kedilerde %71’lere kadar ulaşır.

2.2.2. Patogenez

Kronik böbrek yetmezliğinin başlangıcı her zaman tam anlamıyla bilinmemektedir. Ancak başlangıcın böbrekteki hasarının ardından glomerül sayısındaki azalma ile olduğuna inanılmaktadır. Sebepleri arasında kronik başka hastalıklar, doğumdan gelen böbrek hasarları veya akut böbrek yetmezliğinin ilerlemesi vardır (Acierno, 2019). KBH görülen kedilerde lezyon olarak görülen ilk değişim tübülointersitisyel bölmede başlar ve ayrıca glomerüllerde de lezyonlar görülür. Kronik yetmezliği olan kedilerin glomerüllerinde küçülme görülür ayrıca böbrek boyutlarında da yüzeysel olarak küçülme gözlemlenebilir ve çukurlaşma meydana gelir. (Brown ve ark., 2016). KBH’larında erken safhada bozulan renin-angiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasıyla artan glomerüler basınç ve onu telafi etmek için artan glomerüler filtrasyon hızı ile dengelenmeye çalışılır. Paratiroid hormonlar ile kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanmasına çalışılır. Ancak bu mekanizmalar uzun süreli etkili olamaz ve ilerleyici böbrek yetmezliği meydana gelir. (Schauf ve ark., 2021).

Azalan glomerüllerin ardından nefronlar hiperfiltrasyon adı verilen süreç girer, glomerüllerin basıncının artması ve arterlerin genişlemesi ile renal plazma akışı artar bu sayede nefronun GFH artar. Bu süreçte azotlu atıkların atılımı artarken bir yandan artan kılcal basınç damarlarda hasara neden olmaktadır ve ilerleyen aşamalarda kronik böbrek yetmezliklerinde ayırıcı özellik olarak değerlendirilen tübüler

interstisyel fibrozis meydana gelmesine sebep olur. Aslında başlangıçta dengenin tekrar kurulması için başlayan süreç en sonunda böbreğin hasarı ile sonuçlanarak devam eder ve kronik böbrek yetmezliği sonuçlanır (Acierno, 2019). Kedilerde köpek ve insanların aksine proteinürinin belirgin olduğu glomerülopatiler nadir görülür. Kedilerde böbrek yetmezliğinin sebebi genellikle idiyopatiktir. Tubulointerstisyel değişiklikler kronik böbrek yetmezliklerinin erken evrelerinde başlar ve ilerledikçe şiddetlenir. Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesindeki faktörler ise; anemi, proteinüri, yüksek fosfor, intraglomerular filtrasyon, sistemik hipertansiyon, RAAS aktivasyonu, tübüler hipoksi, sodyumun fazla alımıdır. İlerlemeyi etkileyen faktörler dolaylı yoldan ölüm oranını da etkiler. (Brown ve ark., 2016).

KBY'ne metabolik asidoz, anemi, kas atrofisi, hiperkalemi, vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi bir çok komplikasyon eşlik eder (Wang ve ark., 2023).

Oksidatif stres ile birlikte ilerleyen endotel disfonksiyon inflamasyonu da beraberinde getirir ve hızlanan bir ateroskleroz meydana getirir. Böbrek fonksiyonlarının bozulmasına inflamasyon da katkıda bulunur ve tüm bunlar; eritropoetine cevap verememe, anemi ve hatta malnütrisyon gibi sonuçların meydana gelmesine sebep olur. (Çiçek, 2013; Yağcı, 2012).

2.2.3. Klinik Görünüm

Böbrek hastalığından şüphe edilen hayvanın muayenesi sırasında mutlaka tüy yapısı, lenf yumruları, mukozaları, ateşi ve hayvanın duruşu değerlendirilmelidir. Ardından palpasyon yolu ile kontrol edilen böbrekler yapısal bozukluk olup olmadığı, yüzey pürüzsüzlüğü, ağrı tepkisi ve büyüklüğü yönünden değerlendirilmelidir (İmren, 1998). Kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar Şekil 2.2'de verilmiştir. Bir diğer yandan kronik böbrek yetmezliği olan olgularda kalp yetmezliğiyle ilgili olan semptomlar gözlemlenebilir (Durgut, 2000).



Şekil 2.2. Kronik böbrek yetmezliklerinde en sık görülen bulgular (Acierno, 2019; Durgut, 2000).

2.2.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Anemnez ile birleştirilen fiziksel muayenenin ardından ayırıcı tanıda belirtilen diğer hastalıklar ayrıştırıldıktan sonra tanı için kan testleri, ultrason ve radyografi çekimleri ile kan basıncı ölçümleri değerlendirilmelidir (Acierno, 2019).

Hematolojik Muayene

Kronik böbrek hastalarında retikulosit, MVC ve lökosit seviyesinde yükselme gözlenirken hematokrit değerlerde düşüş meydana gelir (Durgut, 2000). Hematolojik belirtilenlerin arasında nonrejeneratif, normositik, normokromik anemi en sık olanıdır. Pyelonefritis ya da generalize enfeksiyon kaynaklı lökosit sayısında artış gözlemlenebilir ancak bu spesifik değildir (Acierno, 2019). Proteinürinin trombosit aktivasyonunu gerçekleştirme etkisi bulunmaktadır. Böbrek hastalıklarında ilerleme ile yakından ilgili olan proteinüri trombotik olayların meydana gelmesine yol açabilir. (Kemeç ve ark.,2020).

Böbrek hastalığı şüphesi bulunan hastalarda diyagnostik yaklaşımın en önemli noktası glomerüler filtrasyonun değerlendirilmesidir. Kusma, poliüri, polidipsi, anemi, kilo kaybı ve dehidrasyonu olan hayvanlarda BUN ve kreatinin ölçümü endikedir (Turgut, 2000). Kronik böbrek yetmezliğinin tanısında önemli 2 parametre olan kan üre nitrojen ve kreatininin yükselip teşhise yardımcı olduğu evreye ulaşıldığında, böbrek fonksiyonlarının %75'inden fazlası kaybedilmiş olduğu tahmin edilir (Acierno, 2019; Brown ve ark. 1997; Turgut, 2000).

BUN: Karaciğerin ornitin siklusundan amonyak metabolizmasının son ürünü olarak kana geçen üre nitrojen üç ana nedenden etkilenebilir; birincisi gıda yolu ile alınan proteinlerin kalitesi ile miktarı, ikincisi anabolizma, üçüncüsü ise katabolizma oranlarıdır. Vücutta sürekli salgılanan bir ürün olan BUN böbrek tubuluslarından rezorbe edilir. BUN'un rezorbsiyon hızı ile tübüler akış hızı ters orantılıdır. Nonrenal etkenlerden (kortikosteroid kullanımı, ketoasidoz, konjektif kalp yetmezliği, gastrointestinal kanama, hiperalimentasyon, protein katabolizmasındaki aksaklıklar) etkilenebildiği için BUN değerlendirilirken mutlaka diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Ölçüm doğruluğu açısından öncesinde sağlanacak 12 saatlik açlık önemlidir. (Turgut, 2000; Tyagi ve Aeddulla, 2023).

Kreatinin: Kreatin fosfatın hidrolizi ile kaslarda oluşan son ürün kreatinindir. BUN gibi rezorbe edilebilen bir ürün değildir. (Turgut, 2000). Kreatinin değerinin referans değeri üzerinde çıkması GFH'nın %75 ila %75'in üzerinde azaldığını ifade eder bu da böbreğin en az %75'inin hasar gördüğünü gösterir (Polzin, 2017). Ağır kas hasarlarında da kreatinin artışı beklenir (Turgut, 2000).

Kanda nitrojenli ürünler, kreatinin ve atık ürünlerin birikmesiyle meydana gelen anormallik azotemi olarak tanımlanır. Akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde tipik olarak görülmektedir (Tyagi ve Aeddulla, 2023). Azotemi görülmeyen kedilerde de proteinürinin ortalama 12 ay gibi bir süreçte azotemi gelişiminde etkili olduğu görülmüştür (Vaden ve Elliott, 2016). Üç alt nedenle meydana gelen azoteminin nedenleri; prerenal, renal ve postrenal olarak sınıflandırılabilir. Azotemiyle birlikte

gelişen biyokimyasal anormallikler ve ortaya çıkan klinik bulgular gözlemlenebilir. Tüm bunlar üremi olarak adlandırılır. Prerenal nedenler böbrekten önce meydana gelen aksaklıklardan kaynaklı gelişir, örneğin; kanama, şok, dehidrasyon. Renal azotemi ise böbrekteki hasardan kaynaklı meydana gelir, sebepleri; vaskülit, nefrotoksik ilaçlar, toksinler ve enfeksiyonlar olabilir. Postrenal azotemi ise üreter ve mesaneden kaynaklanan sorunlardan dolayı meydana gelir, tekrarlayan ve inatçı idrar yolu enfeksiyonları ve nefrolitiazis gibi sebeplerden dolayı meydana gelebilir (Tyagi ve Aeddulla, 2023).

Dimetilarjininler: Dimetilarjininler proteinlerin parçalanması sonucu ortaya çıkan ürünlerdir. İdrar yolu ile vücuttan atılırlar. Yeni geliştirilen teşhis yaklaşımlarında SDMA yer almaktadır (Schauf ve ark., 2021). SDMA'nın ADMA'dan daha çok salınımının olması ile atılımının renal yolla olması nedeni ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde endojen belirteç olarak seçilmesine sebep olmuştur (Vallinou ve ark., 2019). SDMA böbrek yetmezliğinde kreatininden ortalama olarak kedilerde 17 ay köpeklerde ise 9 ay kadar erken tanıyı sağlar (Acierno, 2019). KBH'larında erken tanıyı sağlayan SDMA hastalığın ilerlemesini geciktirmeye ve hayvan refahının geliştirilmesine yardımcı olmuştur (Schauf ve ark., 2021).

SAA: Kedilerde bulunan, akut faz proteini olan serum amiloid A (SAA) akut inflamasyonlu hastalıkların bulunması halinde artar. KBY bulunan kedilerdeki değişimi net değildir. Glikokortikoidlerin uygulanmasından da etkilenen SAA, herhangi bir patojene maruz kaldıktan bir ila iki gün sonra artmaktadır. Patojene maruz kaldıktan sonra SAA'da görülen artış referans değerinin 10 katı ila 50 katı üzerindedir. SAA'nın KBH olan kedilerde hafif düzeyde arttığı gözlenmiştir (Degenhardt ve ark., 2023).

Ferritin: Vücut demir depolarının ana belirtecidir (Rocha ve ark., 2009). Protein yapıda olup bir akut faz reaktanıdır. Demirin hücrel depolanmasında görevlidir. Tüm demir metabolizmasını yansıtan değer serumdaki ferritindir. (Malyszko ve ark., 2006).

Ferritin akut faz reaktanı olması nedeniyle enfeksiyon, beslenme bozukluğu gibi diğer faktörler de konsantrasyonunu etkileyebilmektedir (Rocha ve ark., 2009). Örneğin demir eksikliğinin olduğu KBY vakalarında yaygın bir inflamasyon oluşmaktadır ve bu nedenle serumda ferritin düzeyinin yüksek olması beklenir (Namdaroglu ve Kaya, 2019). Demir konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanılan ferritin duyarlılığı etkilendiği bu diğer parametrelerden dolayı azalabilmektedir (Rocha ve ark., 2009).

Fosfor: Kronik böbrek yetmezliğine sahip kedilerde fosfor tutuşunun artışı karakterizedir. Fosfat değerinde belirgin bir artış gözlenir. Hastalarda hiperfosfatemi oluşması sonucunda hipertansiyon ile anemi görülebilir ve yaşam süresi kısabilir (Parker, 2021; Schauf ve ark., 2021). Serumda fosfatın her 1 mg/dL artışı ölüm riskini %11,8 arttırmıştır (Parker, 2021).

Sodyum (Na) ve Kalsiyum (Ca): Sodyum retensiyonu genellikle böbrek hastalarında kaybolur ve bu renal azotemi belirlenmesinde yararlıdır. Diğer yandan ise kronik böbrek yetmezliği yaşayan hastalarsa kalsiyum değerinin düşebildiği gözlemlenmiştir (Turgut, 2000).

Potasyum (K): Glomerulustan filtre edilen potasyum tubuluslar aracılığı ile geri emilir (Turgut, 2000). Diyet, gastrointestinal komplikasyonlar, asit-baz anormallikleri, ilaçlar veya böbrek hastalığı nedeniyle serum potasyum düzeyinde değişiklikler meydana gelebilir. Hipokalemi kronik böbrek hastalığına sahip kedilerin %20-%30'unda gözlenmiştir. Meydana gelen hipokalemi ise kaslarda zayıflık, kabızlık ve poliüri ile polidipsiye sebep olabilir (Parker, 2021; Phillips ve Polzin, 1998).

Kan Basıncı Ölçümü

Kronik böbrek hastalığına sahip kedilerin çoğunluğunda görülen semptomlardan biri de arteriyel hipertansiyondur (Acierno, 2019). Hipertansiyon

böbrekteki hasarı daha da ileriye taşıyabilir çünkü en çok etkilediği organların başında gelmektedir.(Acierno, 2019; Sakallı Erçoban, 2008). Tüm bu sebeplerden tansiyon kontrolü ve hipertansiyon tedavisi dikkatle yapılmalıdır (Acierno, 2019). Hipertansiyon hem kronik böbrek yetmezliğine sebep olabilirken aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği de hipertansiyona sebep olabilmektedir (Klahr, 1989; Ritz,2010). Böbrekteki değişikliklerin tansiyonu etkilemesindeki muhtemel en büyük sebebi tuz dengesindeki rolüdür (Ritz, 2010). Hipertansiyonun prevalansını ise ırksal ve etnik özellikler belirlemektedir (Hamrahian ve Falkner, 2017; Horowitz ve ark., 2015). KBH ile hipertansiyon arasındaki etkileşim karmaşık olmakla birlikte hem serebrovasküler hem de kardiyovasküler risklerin artmasına sebep olur (Hamrahian ve Falkner, 2017).

KBY olan hayvanlarda renin anjiotensin aldosteron sisteminin artan aktivitesi ile sıvı tutulumu ve sempatik sinir sisteminde aktivite artışı hipertansiyonu etkilemektedir (Polzin, 2017). Böbrekle ilgili olan anjiyotensin II'nin uygulandığı bir sıçan deneyinde hipertansiyonun geliştiği ve bu uygulama kesildiğinde tansiyonun normale döndüğü görüldü ancak bu deney sonrasında incelenen böbrek anatomilerinde ise interstisyel hastalıkların başladığı görüldü. Böbrek yapısındaki bu bozulmaya rağmen düşük tuz oranı ile beslenmelerine devam ettiklerinde normotansif devam ettikleri görüldü (Guyton ve ark., 1971; Ritz, 2010). KBY olan kedilerde hipertansiyon görülme oranı ortalama %66'dır (Polzin, 2017).

Sürekli görülen hipertansiyon proteinürinin artışına, üremik krizlerin sıklaşmasına, böbrek fonksiyonlarında azalmaya ve ölüme neden olabilir (Vaden ve Elliott, 2016). Hipertansiyon böbrek yetmezliğinin kardiyovasküler risk oluşturmalarının en büyük sebebidir (Sakallı Erçoban, 2008).

İdrar Analizi

İdrar analizi üriner sistemin fonksiyon değerlendirmesinde önemli bulgular sağlar. Bulanık idrar pyüri, koyu idrar konsantre idrarı, renksiz ya da açık sarı idrar dilüe idrarı, idrarda kan hematüriyi düşündürmektedir.

Bir diğerk faktör dansitedir. İdrar içinde çözünen maddeler (ürik asit, tuz, üre vb.) ile idrardaki su miktarının oranını veren dansite normalde kedilerde 1,015 – 1,050 arasında olmalıdır. Aksi halde idrarı konsantre edebilme yeteneğindeki farklılıklar akla gelmelidir (Turgut, 2000). Kronik böbrek yetmezliklerinde idrarda en sık görülen bulgu izotenüridir (SG = 1,007 – 1,015) (Acierno, 2019). 1,012'nin üzerine çıkan dansite ile 1,008'in altına düşen dansite tübüler hücrelerle ilgili bir değışiklik olduğunu gösterir. 1,007'nin altına düşmesi ise artık böbreklerin fonksiyonlarını yerine getirmediğı anlamına gelmektedir ancak tek başına yorumlanmamalı diğerk kan değerkleri ile birleştirilmelidir. Kreatinin ile BUN değerklerinde yükselme görüldüğü taktirde 1,035 üzerinde görülen dansite prerenal sebepleri akla getirir ve tam tersi daha küçük olması ile renal sebeplerden kaynaklanır (Turgut, 2000).

Keton cisimlerine idrarda rastlanması normal kabul edilmemektedir. Karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan keton cisimleri glikozun yetersiz olduğu durumlarda meydana gelir. İdrarda görülen keton cisimleri ise ketonüri karbonhidrat metabolizmasında bozukluk göstergesidir (Turgut, 2000).

Saatte idrar çıkışının minimum 0,5 ml/kg olması böbreğin stabil olduğunu gösterir (Tyagi ve Aeddula, 2023). KBY olan hastaların idrarı konsantre edebilme yetenekleri erken evrede devam etmektedir. İdrarda saptanan yüksek glikoz proximal tubul fonksiyonlarında aksamayı akla getirir (Acierno, 2019).

Normalde tamamen absorbe edilen glikoz idrarda bulunmaz. Hiperglisemi, üriner sistemde görülen kanama, proximal tubuluslarda fonksiyon kaybı glikozüriye sebep olmalıdır. Ancak sistit durumlarında yanıltıcı sonuç alınabileceğı ve bunun glikozüri olarak değerklendirilemeyebileceğı göz ardı edilmemelidir. Eğer görülen glikozüri kalıcı ise akla ilk diabetes mellitus gelmelidir. Bir diğerk yandan da idrarda bilirubinin idrarda görülməsi karaciğerk fonksiyonuyla ilişkili olabileceğı gibi ürobilinojen değerkinin idrardaki yüksekliğinin tanısal bir önemi yoktur. İdrarda bulunan nitrit düşük düzeyde olduğu sürece normal kabul edilirken idrardaki miktarının artışı genelde idrar yolu enfeksiyonlarında görülmektedir, hatta

bekletildikten sonra yapılan idrar testlerinde yanlış pozitiflik görülebilmektedir (Turgut, 2000).

Sağlıklı hayvanlarda reabsorbe edilen protein idrarda görülmez (Turgut, 2000). Normal olarak ancak eseri miktarda ya da +1 değerinde proteinüri kabul edilebilir. İdrarda yüksek protein varken; hematüri, lökosit veya bakteri olmaması glomerüllerde hasar olduğunu gösterebilir. UPC değeri KBY’de önemlidir hatta kedilerde proteinüri görülme de UPC değerinin prognostik önemi bulunmaktadır (Turgut, 2000). Dişi kediler ile kısırlaştırılmış erkek kedilerde 0,2’den az UPC beklenirken kısır olmayan erkek kedilerin UPC değeri 0,6’ya kadar çıkabilir (Vaden ve Elliott, 2016). 0,43’ün altında olan UPC değerine sahip kedilerin ortalama 2 yıl yaşadığı, 0,43’ten yüksek değere sahip olan kedilerin ise ortalama 9 ay yaşadığı gözlemlenmiştir (Acierno, 2019). Kronik böbrek hastalığı olan köpek ve kedilerde proteinürinin Uluslararası Renal İlgili Derneği sınıflandırması ile ilgili tablo Tablo2.1’de verilmiştir (Vaden ve Elliott,2016).

Tablo 2.1. Proteinüri olan kedilerde UPC değerlerinin sınıflandırılması (Vaden ve Elliott,2016).

Proteinüri Sınıflandırması	Dişi ve Kısırlaştırılmamış Erkek Kedi	Proteinüri Sınıflandırması	Dişi ve Kısırlaştırılmamış Erkek Kedi
Nonproteinürik	< 0,2	Nonproteinürik	< 0,2
Sınırdaki proteinürik	0,2 – 0,4	Sınırdaki proteinürik	0,2 – 0,4
Proteinürik	> 0,4	Proteinürik	> 0,4

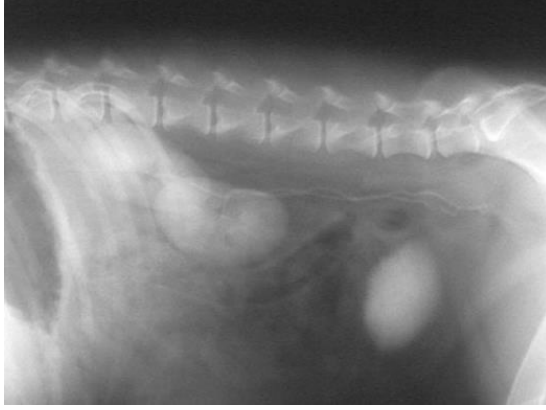
Prerenal proteinürinin mekanizması özet olarak molekül ağırlığı düşük olan plazma proteinlerinin glomeruluslara fazla iletilmesidir. Prerenal proteinürinin sebepleri; hemoliz kaynaklı hemoglobinüri, rabdomiyolizden kaynaklı miyoglobulinüri, lenfoma veya miyelom kaynaklı immünglobulinler gibi hafif zincirlerdir.

Renal nedenler ise kendi aralarında sınıflara ayrılır. Fizyolojik renal nedenler arasında ani strese bağlı (ateş, nöbet, aşırı sıcak, soğuk) geçici değişken böbrek yanıtı vardır. Glomerüllerden kaynaklı olanlarda ise glomerüler işlev bozukluğunda meydana gelebilir örneğin, glomerülo nefrit, amiloidoz vs. Glomerüler filtratta bulunan plazma proteinlerinin bozulmuş geri emilimi tubulustan kaynaklı proteinüri sebebidir.

Postrenal nedenlerde de idrar yolu enfeksiyonu, ürolitiazis, vajinit gibi nedenler yer almaktadır. Sebebinin ayırt edilmesi genelde nedenlerin ortadan kaldırılması ile olur. Kedilerde glomerüler hastalıkların çok daha az görüldüğü göz ardı edilmemelidir ancak UPC 2 ya da daha yüksekse ihtimal olarak değerlendirilmelidir. Kesin glomerüler hastalık mevcudiyeti ise eşzamanlı hipalbuminüri ile saptanabilir (Vaden ve Elliott, 2016).

Ultrason ve radyografi

Böbrek değerlendirilmesi röntgen ve ultrason ile yapılabilir ancak ultrason röntgene göre çok daha fazla avantajlıdır. Röntgende detaylı bir görüntü almak için uygulanan kontrast madde böbrek fonksiyonlarına güvenilmeyen zamanlarda riskli olabilmektedir. Kedilerin böbreklerinin anatomik lokalizasyonu sağ böbrek daha cranialde olacak şekilde lumbal vertebra 2 ve lumbal vertebra 4 aralığında bulunmaktadır (Şekil 2.3). Böbrek uzunluğu kediler için ortalama 2. Lumbal vertebranın 2 ila 3 katıdır ve 3,8 – 4,4 cm'e denk gelmektedir, genişliği 2,7-3,1 cm, kalınlığı ise 2 ila 3,5 cm olarak gözlemlenmektedir (Burk ve Ackerman, 1996; Çayır, 2008). Böbreğin yapısının görüntüsünü değerlendirmenin en iyi ultrasonken anatomik yapısının yanı sıra kan akımı dinamikleriyle ilgili bilgi edinmek amacıyla da güvenilir bir teknik olan doppler ultrasonografi kullanılabilir (Acierno, 2019; Petersen ve ark., 1997; Novellas ve ark., 2008; Gönül ve ark., 2011). KBH olan kedilerde böbreklerde küçülme ve kütle kaybı gözlenir. Aynı zamanda kronik böbrek enfeksiyonlarında ise piyelektazi (böbrek pelvisinde genişleme) görülür (Acierno, 2019).



Şekil 2.3. Kedilerin L/L böbrek görüntüsü (Çayır,2008)

2.2.5. Sınıflandırma

International Renal Interest Society'nin oluşturduğu sınıflandırma parametlerine göre KBH evreleri belirlenebilir. Sınıflandırma örneğin 2. Evre proteinürik, evre II hipertansif gibi yapılacaktır ve bu sayede ortak bir terminoloji elde edilecek ve tanı ile tedavi için ortak kılavuza yardımcı olacaktır. Sınıflandırma esnasında kullanılacak tablolar sırası ile Tablo 2.2, Tablo 2.3, Tablo 2.4, Tablo 2.5'te verilmiştir (Acierno, 2019).

Tablo 2.2. Kedilerde serum kreatinin (mg/dL) değerine dayalı KBH'nin IRIS evreleri (Acierno, 2019).

Evreler	Serum Kreatinin Konsantrasyonu (mg/dL)
Evre 1	<1,6
Evre 2	1,6 – 2,8
Evre 3	2,9 – 5,0
Evre 4	>5

Tablo 2.3. Kedilerde idrar protein:kreatinin oranına dayalı proteinürinin IRIS sınıflandırması (Acierno, 2019).

Proteinüri Sınıflandırılması	İdrar Protein:Kreatinin Oranı
Proteinürik	>4,0
Sınırdan proteinürik	0,2 – 0,4
Proteinürik olmayan	<0,2

Tablo 2.4. IRIS yönteminde SDMA ve kreatinin değerlerinin birlikte değerlendirilmesi (Acierno,2019).

	EVRE 1 (Azotemi Yok)	EVRE 2 (Hafif Azotemi)	EVRE 3 (Orta Azotemi)
Kreatinin (mg/dL)	1,6'dan düşük	1,6 – 2,8	2,9 - 5
SDMA (µg/dL)	18'den düşük	18 - 35	36 - 54

Tablo 2.5. IRIS'in arteriyel hipertansiyon sınıflandırması (Acierno, 2019).

Hipertansiyon Evreleri	Sistolik Kan Basıncı
Evre 0	<150 mmHg
Evre I	150 – 159 mmHg
Evre II	160 – 179 mmHg
Evre III	>180 mmHg

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Azotemi şekillerinden olan prerenal veya postrenal azotemi ve akut böbrek yetmezliği ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (Acierno, 2019).

2.2.7. Prognoz

Kedi sahibinin oluşturulan tedaviye uyumu prognoz için en önemli faktörlerden biridir. Etkileyen diğer faktörler ise; KBY sebebi, renal fonksiyonda geri dönüş olup olmaması, renal fonksiyonların bozulma şiddeti ve ilerleme hızı, komplikasyonların

süresi ve hastanın yaşıdır (Polzin, 2017). Kronik böbrek hastalarında morbidite ve mortalite anemi ile doğrudan ilişkilidir (Keith ve ark., 2004; Singh ve Agarwal, 2012). Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliklerinde anemisi yüksek hastalarda diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği prevalansının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Kaybedilen hastalardaki aneminin şiddetli olmasının kalp yetmezliğini hızlandırarak ölüm riskini arttırdığı düşünülmektedir. (Keith ve ark., 2004; Gafter ve ark., 2019). Diğer yandan gelişen sarkopeninin de mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Wang ve ark., 2023).

Proteinüri kronik böbrek yetmezliği olan hastalar için olumsuz prognostik özelliğe sahiptir. Yüksek serum kreatinin değeri ile proteinüri de hayatta kalma süresinin kısalması ile ilişkilidir, protein:kreatinin oranının (UPC) 0,2 – 0,4 olduğu durumlarda bile kısa yaşam süresi görülmüştür (Vaden ve Elliott, 2016). Prognoz belirlemede IRIS aşama sistemi iyi bir rehberdir (Polzin, 2017). Bir diğer yandan kronik böbrek yetmezliğine sahip kedilerde sıklıkla yemek yememe ve sonucunda zayıflama gözlemlenir ve vücut yapısındaki değişiklikler prognostik açıdan önemlidir (Parker, 2021).

2.2.8. Korunma

Enfeksiyondan kaçınma, yeterli hidrasyon sağlama ile hipertansiyon ve diyabetin kontrolü böbreğin sağlıklı kalabilmesi açısından önemlidir (Polzin, 2017; Zongmiao ve ark., 2023). Diğer yandan giderek artan obezite vakaları böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde önemli bir yere sahiptir (Zongmiao ve ark., 2023).

2.2.9. Sağaltım

Kronik böbrek yetmezliğine sahip kedilerde sağaltım tam anlamıyla sağlanamamaktadır ancak semptomatik olarak uygulanacak tedavi ile ekstra tedaviye eklenecek destek ürünleri yaşam süresini uzatıp prognozun kötü olmasının önüne geçebilmektedir (Durgut; 2000; Polzin, 2017). Temel olarak 5'e ayrılan KBH

evrelerinden birinci ile üçüncü evreler arasındaki zamanda yapılacak olan etkili ve doğru tedavi KBH son dönem yetmezliğine ilerlemesine engel olabilir (Wang ve ark., 2023). IRIS 2 ve 3 evresindeki kedilerde diyetle yapılan manipölasyonlar ile özellikle fosfor alımının azaltılması üremiden kaynaklı atakların görülme sıklığının azalmasını sağlarken ölüm insidansının da azalmasını sağlar (Brown ve ark., 2016).

KBY olan hastalarda metabolik asidoz görülebilmektedir. Bunu dengelemek adına sodyum bikarbonat ya da kalsiyum bikarbonat kullanılabilir (Sakallı Erçoban, 2008).

KBY sahip hastalarda diyet düzenlenmesi hastalığın ilerlemesini azaltmaya yardımcı olurken sağ kalım süresinde de uzamayı sağlayabilir. Diyetle yapılan %25 – 50 oranında protein azaltılması 1 ay gibi bir süreçte proteinüri için olumlu yanıtlar vermeye başlar. Kronik böbrek hastalığı olan kedilerin ortalama %92'sinde hipoereksi veya anoreksi gözlenmiştir. İştah arttırmada konserve mamalar ve mide bulantısını önlemeye yönelik ilaçlar kullanılması yararlı olabilir. (Parker, 2021).

Kronik böbrek yetmezliğine sahip kedilerde beslenme yönetimi fosfor ile diyet proteininin kısıtlanması temellerine dayanır. KBH olan kedilerin diyet düzenlemelerinde en önemli bileşen fosfordur. Bu değerlendirilirken inorganik kaynaklardan gelen fosforun organik kaynaklardan gelenden daha yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca kalsiyum fosfor oranı da böbrek sağlığında önemlidir (Parker, 2021). Azotemik kedilerde üremik krizlerin azalmasına beslenme yönetimi etkilidir (Parker, 2021; Schaaf ve ark., 2021). Azotemiye sahip kedilerde (IRIS 2 ve 3) Amerikan Yem Kontrol Yetkilileri Birliği (AAFCO) ile belirlenen P değeri ise minimum 1,25 g/Mcal'dir. Ticari olarak böbrek yetmezliğine özel üretilen mamalar ile böbrek fonksiyonları korunurken hiperkalseminin çözülmesini sağlamıştır (Schaaf ve ark., 2021). Diyet fosforunun kısıtlanmasının yararları ise azalmış retansiyon, KBY'nin ilerlemesinin yavaşlaması, mortalitenin azalması ve serumdaki fosfor düzeyinin azalmasıdır (Polzin, 2017).

Diyet hazırlanırken protein oranının yeterli düzeyde olması çok önemli çünkü vücut kondisyonunun korunmasında protein çok etkilidir. Ancak proteinüri bulunan vakalarda proteinin diyetle alımında dikkatli olunmalıdır. Toplam diyetle bulunan protein oranının %25 ila %50 oranında azalmasını sağlamak, ortalama 1 aylık bir süreçte proteinüride azalma sağlayabilir. Ancak diyet proteini zaten yüksek olmayan hayvanlarda diyetteki proteini daha da kısımadan medikal sağıltım denenmelidir.

Aynı zamanda kronik böbrek hastalığına sahip kedilerde sık görülen hipokalsemiyi de diyetle desteklemek amaçlı yüksek potasyum içeren diyetler seçilmelidir. (Parker, 2021). Diyetle alınan yüksek sodyum, hipertansiyona ve nefrotoksisiteye sebep olarak proteinürinin ilerlemesine yol açabileceğı ortaya konmuştur (Brown ve ark., 2016; Parker, 2021; Ritz ve ark., 2009). Kronik böbrek hastalığına sahip bazı kedilerde ise yüksek sodyum alımının kan basıncının üzerinde bir etkisi olmamasına rağmen üre, kreatinin ve fosforun artışına sebep olduğu görülmüştür. Bu sebeple de KBH'li kedi ve köpeklerin diyetlerinde yüksek sodyum alımının engellemesi önerilmiştir (Parker, 2021; Ritz ve ark., 2009)

C vitamininin kırmızı kan hücrelerinin kandaki yarı ömrünü uzattığı görülmüştür. (Rainmann ve ark., 2013). Tedaviye destek olarak kullanılan folik asitin tedaviye verilen yanıtı arttırdığı ancak B12 vitaminin ise herhangi bir değişim göstermediğı ortaya konmuştur (Wang, 2019). Beta- karoten, E vitamini ve C vitamini desteğı KBY'ni olumsuz etkileyen oksidatif stresin azaltılmasında yardımcı olabilir. Diğer yandan omega-3 poli doymamış yağ asitlerinin de diyet ile verildiğinde daha iyi renal fonksiyon sağlanmasına etkili olduğu ortaya konmuştur (Polzin, 2017).

KBH'larında görülen hipertansiyon sağıltımında düzenli tansiyon ölçümü önemli yer tutmaktadır. Hipertansiyon için temel adım uygun diüretikler ile antihipertansif ilaçların kullanılmasıdır (Hamrahian ve Falkner, 2017). Tedavi için RAAS inhibitörü kullanılabilir ancak yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye kalsiyum kanal blokörü eklenmelidir. Tedavi sırasında mutlaka sistolik kan basıncı izlenmeli ve 120 mmHg'nin üzerinde kalması sağlanmalıdır. Amlodipin hipertansif kedilerde tek

başına UPC'yi 0,2'nin altına düşürebildiği görülmüştür. (Vaden ve Elliott, 2016). ACEi kullanımı kronik böbrek hastalığı bulunan kedilerde olumlu sonuçlar vermiştir. Benzaepril uygulaması KBH olan kedilerde görülen proteinürinin azalmasında katkıda bulunmuştur ancak hayatta kalma süresi ile ilgili bir değişiklik göstermemiştir. (Vaden ve Elliott, 2016).

Azoteminin sağaltımı için ortaya çıkmasına sebep olan nedene yönelik ilerlemek gerekmektedir. Prerenal azotemi için; IV sıvı sağaltımı ve vazopresör desteği böbreklerdeki perfüzyonun yeterli seviyede olması için çok önemlidir (Tyagi ve Aeddula, 2023). Sıvı tedavisi bir diğer yandan dehidrasyon için de önemlidir. Kronik olarak meydana gelen dehidrasyonun iştah kaybını azaltmasının da önüne bu şekilde geçilebilmektedir. Her gün veya 3 günde bir uygulanacak uygun sıvı (laktatlı ringer vb.) etkili olacaktır. Ancak tedavi sırasında K dengesinin bozulmadığına emin olmak adına aralıklarla kandaki K değeri ölçülmeli ve gerektiğinde destekler yapılmalıdır (Polzin, 2017).

Renal azotemide ise böbreğin hidrasyonu, varsa toksik maddelerin kesilmesi ve fazla kontrasttan kaçınılması önemlidir. Bunun yanında hipertansiyon ve diyabet de göz ardı edilmemelidir (Tyagi ve Aeddula, 2023). Antihipertansif tedavi ile proteinüri engellemeye yönelik tedavinin KBH'ları için diyetle birlikte uygulandıklarında yaşam süresini arttırdıkları gözlemlenmiştir (KuKanich ve ark., 2020).

Postrenal azotemi için ise varsa eğer idrar yollarında tıkanıklığın giderilmesi önemlidir. BUN ve kreatinin oranını takip etmek normalizasyonu değerlendirmek için önemlidir. Böbrek hastalıklarında perfüzyonun normalleşmesi ile yaralanmanın çözülmesi sayesinde böbrekte hücresel onarım gerçekleşebilmektedir ve bu sağaltım aşamasında önemlidir. Allopurinol ve reaburikaz ürik asit düzeyinin düzenlenmesinde yardımcı olur ve böbreğin korunmasını sağlar (Tyagi ve Aeddula, 2023).

Böbrek yetmezliğine sahip kedilerde ağrı kesici olarak kullanılan meloksikam hakkında yapılan bir çalışmada, KBH'na sahip kedilerde uzun süre düzenli

kullanıldığında proteinüri süresinin uzadığı görülmüştür bu sebeple bu hastalarda meloksikam kullanımında dikkatli olunmalıdır. (KuKanich ve ark., 2020).

Demir eksikliğinin giderilmesi için tüm KBH'ların demir takviyesi kullanılmalıdır. iv ve oral preparatlar uygulanabilir (Broadway ve Klaassen, 2013; Gafter ver ark., 2019). Genellikle oral demir takviyeleri tercih edilsede emilim sorunları veya gastrointestinal sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır (Cases ve ark., 2018). Ancak, tedavinin etkinliği ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını önlemek amacıyla demir düzeyi düzenli olarak kontrol edilmelidir (Atkinson ve Warady, 2017; Cases ve ark., 2018). Demir takviyesi sayesinde Hb yanıtının sağlanması ile kan transfüzyonu ihtiyacının azalması sağlanır ve dolayısıyla yaşam kalitesinin iyileşmesinde ciddi bir rol oynar (Broadway ve Klaassen, 2013; Cases ve ark., 2018; Gafter ver ark., 2019). Hemogloblin değeri ise genelde takviyelerden 1 ila 2 hafta sonra normal sınırlara girmeye başlar. (Broadway ve Klaassen, 2013).

Kronik böbrek hastalarında yaygın olarak görülen anemi, Eritropoietin Stimülanı Ajanlar (ESA) uygulaması ile tedavi edilir (Atkinson ve Warady, 2017; Newhall ve ark., 2020). 1980'lerin sonunda ise rekombinant insan eritropoietinin üretilmesi eritropoez eksikliği kaynaklı anemilerin tedavisinde ciddi fark yarattı, kısa zamanda semptomların giderilmesini sağlarken aynı zamanda kan transfüzyonlarına olan bağılılığı da ortadan kaldırmış oldu. Ancak KBH anemisine sahip hastaların %10-20'si ESA'lara yanıt vermemektedir (Babitt ve Lin, 2012). ESA kullanan hastalarda, hemogloblin değerleri normale döndüğünde ilaç dozlarının azaltılabileceği, ancak bu süreçte düzenli kontrol gerektiği belirtilmektedir. Genelde doz ilk 4 haftada planlanır (Atkinson ve Warady, 2017).

Demir ve ESA takviyelerinin yetersiz olduğu durumlarda HIF prolil hidroksilaz inhibitörleri kullanıldığında endojen EPO üretiminin arttığı gözlemlenmiştir (Atkinson ve Warady, 2017). Ayrıca, antihepsidin antikorlarının geliştirildiği ve bu antikorların insanlarda kullanıldığı bilinmektedir, bazı hayvan modellerinde de test edilmiştir (Cooke ve ark., 2013). EPO kullanımı sayesinde artan eritropoez vücudun demire olan

ihtiyacını arttırmıştır. ESA kullanımının uzun sürmesi ve dozun artması durumlarında kardiyolojik komplikasyonlar, felç ve hatta ölüm riskinde artış olabileceği gözlenmiştir (Atkinson ve White, 2011).

Son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde eritroferon isimli hormonun karaciğere direk etki ederek hepsidin sentezlenmesini azalttığı tespit edilmiştir (Malyszko ve ark., 2019). Hepsidin antikorları tedavide kullanılabilmektedir bunun yanında hepsidin antagonistleri de aneminin demirden kaynaklı meydana gelişinde tedavi olarak kullanılabilir (Sun ve ark., 2012). Hepsidin sentezini inhibe eden eritroferon demirin depodan salınımı ile eritropoetik reaksiyonların artması ile eritropoezde demir kullanımının artışını sağlar. Eritroferon düzeyinin akut olarak artırılması için eritropoetin uygulaması etkili olmaktadır. KBH'larında artan hepsidin düzenlenmesinde de eritroferon etkilidir . KBH'larında aneminin tedavisi için iki şey gereklidir biri demir diğeri ise eritropoetin. (Malyszko ve ark., 2019).

2.3. Hepsidin

Hepsidin karaciğerin demir düzenleyici hormonudur. (Babitt ve Lin, 2012; Sun ve ark., 2013). Demir metabolizmasındaki rolü önemlidir ve anemi gelişimini arttırdığı ortaya konulmuştur (Javard ve ark., 2017).

2000 yılında plazmadan izole edilen peptit olan hepsidin Krause ve ark. Tarafından keşfedilmiştir. İlk zamanlarda kandan izole edilen hepsidin ilerleyen zamanda idrardan da izole edilmiştir (Krause ve ark., 2000; Malyszko ve ark., 2019; Park ve ark., 2001).

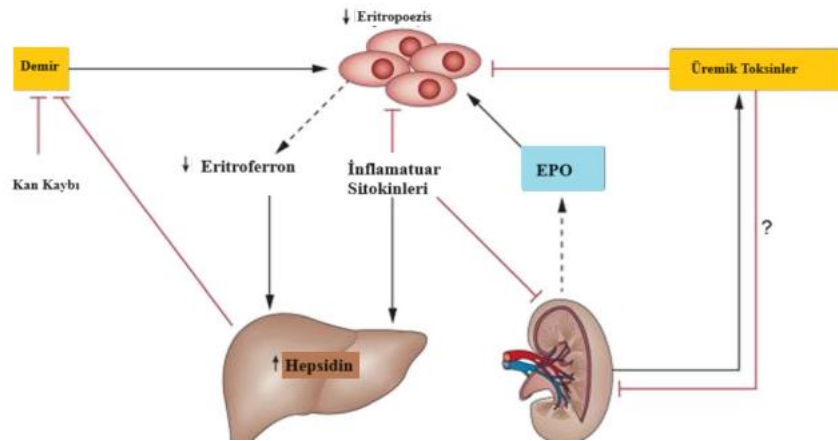
2.3.1 Hepsidin Bileşimi ve Fizyolojisi

Hepsidin karaciğerde eksprese edilen ve 25 aminoasitten oluşan bir peptittir. Antimikrobiyal etkisi bulunmaktadır ve disülfür bağı içerir (Nicolas ve ark., 2001; Poli ve ark., 2014). Hepsidin sistein açısından zengindir (Poli ve ark., 2014). Karaciğerde üretilen hepsidin dolaşıma salgılanır ve idrar yolu ile atılır (Babitt ve Lin, 2012;

Nangaku ve Eckardt, 2006). Öyle ki hepsidin salınımının karaciğer hastalıklarında aksadığı görülmüştür. (Detivaud ve ark., 2005).

Yapısal olarak küçük bir peptit olan hormon yapısındaki hepsidin bu küçük yapısından dolayı böbrekten süzülüp parçalanabilir (Gaftar ve ark., 2019; Nicolas ve ark., 2001). Bu sebeple kronik böbrek hastalığı görülen vakalarda hepsidin sayısı yükselir ve dolaylı yoldan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile negatif korelasyon halindedir (Gaftar ve ark., 2019; Kulaksız ve ark., 2005).

Akut faz proteini olan hepsidin demir metabolizmasında dolayısıyla eritropoezde önemli etkisi bulunmaktadır (Atkinson ve White, 2011; Poli ve ark., 2014). Hepsidin demir metabolizması ile olan ilişkisi; karaciğer ve pankreasta aşırı demirin bulunmasının, hepsidin aktivasyon geninin baskılanması sonucu görülmesiyle netleştirilmiştir (Poli ve ark., 2014). Hepsidin en belirgin özellikleri; demir emiliminin azalmasına sebep olması, ferroportin aktivitesinde etkili olması ve demirin karaciğerde tutulmasını sağlamasıdır (Babitt ve Lin, 2012; Malyszko ve ark., 2019; Nemeth ve Ganz, 2023).



Şekil 2.4. Kronik böbrek yetmezliği ile hepsidin üretimi arasındaki ilişki (Atikson ve Warady, 2017)

KBH olan hastalarda EPO üretimi bozulur. İnflamasyon durumunda sitokinlerin kemik iliğinde eritropoezin baskılanmasına; EPO üretimini baskılayarak ve hepsidinin karaciğerde üretimini arttırarak sebep olur. Hepsidinin başka bir etkisi de EPO eksikliğinde eritroblast sayısında azalma ve diğer yandan eritroferon üretiminde azalmaya sebep olmasıdır. EPO üretiminde böbrek yetmezliği kaynaklı eksiklik görüldüğünde karaciğer önemli ölçüde destek olur. Üremik toksinlerinde EPO transkripsiyonunun baskılanmasına sebep olduğu görülmüştür (Şekil 2.4) (Atikson ve Warady, 2017).

İntravenöz olarak uygulanan demirin hepsidin düzeyine etkisi olabileceği kanıtlanmıştır. Bir diğer yandan vücuda dışarıdan uygulanan eritropoetin de hepsidin düzeyine etki etmektedir (Swinkels ve Wetzels, 2008).

Transferrinin serumda doygunluğa ulaşması hepsidinin salgısı artar (Gauldie ve ark., 1987). Hepsidinin plazmadaki konsantrasyonu inflamasyon durumları ile demir yüklenmesinde artarken hamilelik durumlarında baskılanmaktadır (Nemeth ve Ganz, 2023).

2.3.2. Hepsidin Düzeyini Etkileyen Başlıca Faktörler

İnflamasyon

İnflamasyon çoğunlukla böbrek hastalarında otoimmün veya diyabetten kaynaklı meydana gelir. İnflamasyon ile azalan eritropoez arasında bir bağlantı bulunmaktadır. Demirin hemoglobin sentezinde kullanımı inflamasyon ile baskılanır (Koury ve Haase, 2015). Kronik yangı tablosunun meydana gelmesini sağlayan üremi; retikülosit düşüklüğü sebebiyle anemi meydana gelmesine, yüksek ferritin konsantrasyonuna ve azalmış transferrin doygunluğuna sebebiyet verebilir (Nangaku ve Eckardt, 2006; Sangkhae ve Nemeth, 2017).

Yapılan bir çalışmada hepsidinin inflamasyon durumunda serumda 100 kattan daha fazla arttığı gözlenmiştir. IL-6'nın ise hepsidin indüksiyonunda yukarı yönlü

yönelmeyi inflamasyon yolu ile sağlamaktadır. (Sangkhae ve Nemeth, 2017). Yangıda ortaya çıkan sitokinler endojen yolla üretilen EPO’larda azalmaya sebep olabildiği gibi demire karşı yanıtı da azaltabilir. (Nangaku ve Eckardt, 2006).

İnflamasyon bir diğer yandan da demir kullanılabilirliğini azaltır. Bazı çalışmalara göre anemi veya hipoksi değil de eritropoez indüksiyonunun hepsidinin üretimini azalttığını ortaya çıkarmıştır. KBH’larında hepsidinin düzeyi demir, inflamasyon, EPO, anemi ve hipoksiyle bağlantılı olur. Hepsidinin sentezinde görevli olan genin düzenlenmesinde, proinflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-1 ve interlökin-6 etkilidir (Nangaku ve Eckardt, 2006). Serumda tespit edilen hepsidin seviyesinin ileri KBH olan hastalarda ferritin ve interlökin-6 ile korele olduğu gözlemlendi. (Nangaku ve Eckardt, 2006; Swinkels ve Wetzels, 2008).

Demir Metabolizması

Demir neredeyse tüm canlılar için hayati bir elementtir (Aisen, 2001). Elektron donörü olmasının yanı sıra elektron alıcı olması özelliğini de taşımaktadır. Bu özellikleriyle oksijen taşınması ve depolanmasında vazgeçilmez bir yere sahiptir ve bu sayede hücresel solunumda önemlidir (Gafer ve ark., 2019). Demir biyosferde bol bulunmasına rağmen vücuttaki eksikliği veya fazlalığı ciddi sonuçlara sebep olabilmektedir (Aisen, 2001). Demir bağırsaklardan emilir, makrofajlarca dönüştürülür ya da hepatositlerde depo edilir. Bu 3 haldeki demirin plazmaya taşınması ise ferroportin ile gerçekleşir. Ferroportin plazmaya demirin geçişindeki tek yoldur (Nemeth ve Ganz, 2023).

Demirin vücutta bulunması gerekenden 5 – 10 kat fazla olması durumu organ hasarına sebep olabilir. Bu nedenle demir metabolizmasının düzenlenmesi çok önemlidir. serbest demirin vücutta fazla bulunması hücreler için toksik olabilmektedir. (Aisen ve ark., 2001; Andrews, 2008; Kulaksız ve ark., 2005). Demirin hücre içi ferritinde depo edilebileceği gibi ferroportin yoluyla hücre dışına atılabilir (Andrews, 2008; Malyszko, 2019).

Demir metabolizması başlıca 3 ana faktörden etkilenir; anemi, inflamasyon ve hipoksi. Bu 3 faktör hepsidinin sentezini azaltır ve eritropoez için gerekli demirin sağlanmasına yardımcı olur. (Ganz, 2003). Demirin vücuttaki dengesini asıl olarak bağırsaklarda emilen demir oluşturmaktadır. Gıda ile alınan demir midede HCl ile form değiştirir ve soluble olur, demir sonrasında musinle bağlanarak ince bağırsaklardan daha rahat emilebilir bir formda tutulmuş olur. Demirin emilebilme özelliği hayvanın yaşı, vücut demir deposu, sağlıklı olup olmamasına göre değişebilir. (Turgut, 2000). Bir diğer yandan böbrekler de bu demir dengesine katkıda bulunmaktadır (Andrews, 2008; Kulaksız ve ark., 2005).

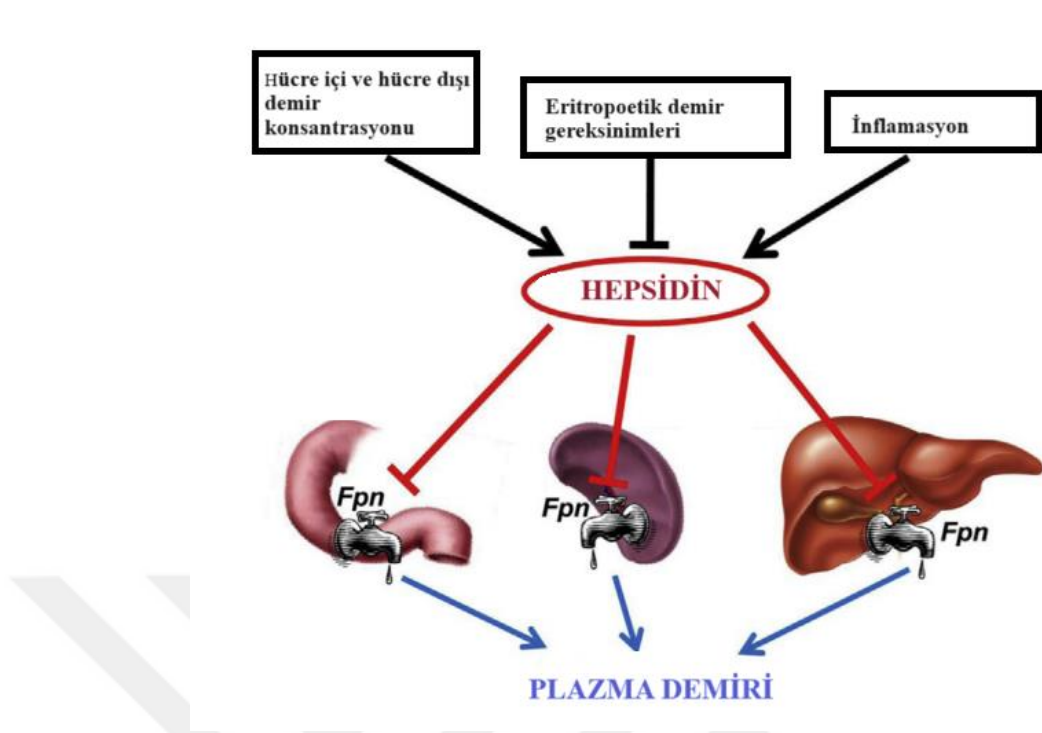
RBC (/mm³) kanda bulunan eritrosit değeridir, Hb (g/dL) hemoglobin konsantrasyonudur. Hemoglobinler oksijen tutmaya yarayan hem gruplarından oluşur. Her hemoglobinde 4 adet vardır ve içeriğinde mutlaka Fe⁺² iyonu bulunmaktadır. (Atkinson ve Warady, 2018; Sangkhae ve Nemeth, 2017). Hematokrit kandaki hücrelerin toplamının kanın toplamına oranıdır. Kan alımından önce kedinin kendini yorması, egzersiz yapması gibi durumlarda Hematokrit (HCT) değeri %30'a kadar artabilir. Ayrıca barbitüratlar gibi anesteziklerin kullanımı sonrasında da splenik büyüme gözlemlenebilir ve HCT normal sınırın altına düşebilir (Turgut, 2000). Hemoglobin sentezinin azalması, demirin plazmada düşük konsantrasyonda olmasının sonucudur (Nemeth ve Ganz, 2023).

Kırmızı kan hücreleri yaşlandıklarında parçalanırlar ve fagositozdan sonra ortaya çıkan demir tekrar hematopoez için kullanılmak üzere depolanır (Gaftar ver ark., 2019). Demir metabolizmasının düzenlenmesi hepsidin tarafından yapılmaktadır (Gaftar ver ark., 2019; Javard ve ark., 2017). Demirin taşınmasını ferroportine bağlanarak hepsidin önler, sonuçta retikuloendotelial hücrelerden ya demir emilemez ya da geri dönüştürülemez ve nihayetinde dolaşımdaki seviyeleri azalmaya başlar (Gaftar ver ark., 2019). Kronik böbrek hastalarında kan kaybı ve ESA tedavisi ile demir kullanımı artar. Aynı zamanda demir emilimi de zayıftır. Bu sebeplerle vücuttaki demir mevcudiyetinin sınırlı olması anemiye yatkınlığa sebep olur (Markowitz ver ark., 1997; Sun ve ark., 2013). Demir eksikliği aynı zamanda ESA

hipo tepkisine katkıda bulunur, demir uygulaması ise Hb düzeyini yükseltir ve ESA ihtiyacını azaltır (Sun ve ark., 2013).

Demire en çok ihtiyacı olan hücreler eritrositlerdir. Bir gram hemoglobinde 3.4 mg demir bulunmaktadır (Broadway ve Klaassen, 2013; Turgut, 2000). Vücuttaki demir mevcudiyetinin ortalama %55-60'ı hemoglobinde bulunmaktadır (Broadway ve Klaassen, 2013; Koury ve Haase, 2015; Turgut, 2000). Hemoglobinin sentezlenebilmesi için gerekli bir element olan demir, RBC'lerin oksijen taşımada da esastır. (Broadway ve Klaassen, 2013; Turgut, 2000). Demirin en büyük tüketimi eritroid hücrelerin hücrelerinin hemoglobin sentezinde meydana gelir. Demirin en büyük tedarikçisi ise eritrositleri yaşlandıklarında fagosit eden ve hemoglobinin bozulmasının ardından demiri geri dönüştüren makrofajlardır. Herhangi bir şekilde (hemoliz veya kanama) kan kaybedildikten sonra, eritroferron ismi verilen hormon hepsidin üretimini azaltır. Demirin mobilizasyonunu , duodonal emilimini bu hormon denetlemektedir. Eritropoez için demirin kullanımı demir eksikliğinde sekteye uğrar. Kronik böbrek yetmezliğindeki anemide eritropoetin üretimi demir eksikliği anemisine göre daha yüksektir (Koury ve Haase, 2015).

Eritrositlerin olgunlaşması için önemli bir faktör olan demir transferrine bağlı olarak dolaşımda taşınır ve endositoz ile eritroblastlara salınır. (Atkinson ve Warady, 2018; Camaschella ve ark., 2016). Vücuttaki demir miktarındaki eksikliğin yanında EPO eksikliği aneminin şiddetlenmesine sebep olabilir. Eğer demir eksikliği de EPO eksikliğinin yanında görülüyorsa ESA'lara olan vücut yanıtında gecikme yaşanabilir. (Atkinson ve Warady, 2018; Sangkhae ve Nemeth, 2017). Eritropoetin ekzojen yolla verilmediği KBH'larında demir eksikliği hızla meydana gelir. (Tomosugi ve ark., 2006) .



Şekil 2.5. Hepsidin demir metabolizmasına etkisi (Agarwal ve Yee, 2019)

Hepsidin demir metabolizmasına etkisi (Demir metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi rol hepsidinindir. Hepsidin düzenlenmesi birçok uyarandan gerçekleşmektedir. İnflamasyon ile hücre içi ve dışı demir konsantrasyonunun fazla olması hepsidin üretimini artırırken, eritropoezin artışı hepsidin sentezinin aksi yönde etkiler ve baskılar. Plazma demir konsantrasyonunun düzenlenmesini sağlarken hepsidin; hepatositler, duodenal enterositler, dalak ile karaciğerde bulunan makrofajları etkiler (Şekil 2.5). Bu hücreler normalde demirin ihracını sağlar ve ferroportin konsantrasyonlarını kontrol eden hepsidin plazma demirinin konsantrasyonunu düzenlemiştir (Agarwal ve Yee, 2019).

Demir eksikliğine bağlı gelişen anemi, kırmızı kan hücrelerinde sıklıkla ortaya çıkan bir durumdur. Demirin sınırlı olduğu durumlarda, eritropoez fonksiyonel demir eksikliğine neden olabilir. Özellikle kemik iliği, dalak ve karaciğerdeki demir depolarının azalmasıyla karakterize mutlak demir eksikliği veya normal/artmış demir

depolarının eritropoeze dahil edilememesiyle karakterize fonksiyonel demir eksikliği meydana gelir (Gafer ve ark., 2019).

KBH'larında anemi tespit edildiğinde, demir takviyesi uygulanması önemlidir. Demir kaybının artmasının nedenlerinden biri trombosit disfonksiyonu ve gastrit nedenli gastrointestinal kanamalardır. Gastrointestinal emilimin azalmasının yanı sıra yetersiz beslenme de demir eksikliğine katkıda bulunabilir. Demir eksikliği, hemoglobin ve eritrosit üretimindeki yetersizlik nedeniyle mikrositik anemiye yol açar.

Demir eksikliği durumunda, demirin vücuda alımı, transferrin aracılığıyla kemik iliğine taşınarak kırmızı kan hücreleri üretimini başlatır. Eritrositlerin ömrü sona erdiğinde, geri dönüştürülen hem demiri yeni kırmızı kan hücrelerinin üretiminde kullanılır. Vücutta depolanan demir, ferritin olarak kemik iliği, dalak ve karaciğerde saklanır.

Hepsidin, demirin vücutta birikmesini kontrol eden önemli bir faktördür. Yüksek seviyelerde hepsidin, demirin birikimini engeller ve aşırı üretildiğinde anemiye yol açabilir. Hepsidin ile ferroportin arasındaki ilişki, demir metabolizmasında kritik bir rol oynar. Demir takviyesi, hepsidin üretimini artırarak demir metabolizmasını düzenler. Eritropoetin, hepsidin üretimini azaltan hepatositlere doğrudan etki eden eritroferonun üretimini uyarır, bu da demir üretimi ve depolardan salınımını artırır. Hepsidin konsantrasyonundaki artış, demir eksikliği anemisinde kilit bir faktör olabilir (Atkinson ve Warady, 2018; Babitt ve Lin, 2012; Sun ve ark., 2013).

Demir takviyesi, hepsidin üretiminde artışı tetikleyerek demir metabolizmasını düzenler. Ancak hepsidin kaynaklı demir metabolizması bozukluğu, demir eksikliği anemisinden ayrılmalıdır (Atkinson ve Warady, 2018). Yapılan çalışmalar, yüksek hepsidin konsantrasyonunun demir eksikliği anemisinde önemli bir faktör olduğunu vurgulamıştır (Babitt ve Lin, 2012; Sun ve ark., 2013).

Eritropoez

Eritrositler, dolaşımda hemoglobini taşıyarak oksijen dağıtımında önemli bir rol oynar. Oksijen seviyelerinde azalma olduğunda, vücut, kırmızı kan hücreleri ve hemoglobin değerlerinde artış yaparak bu duruma yanıt verir. Eritropoetin, eritrosit üretimini uyarır ve bu önemli bir faktördür. Hemoglobin, oksijeni taşıırken oksihemoglobine dönüşür ve dokulardaki oksijeni bıraktıktan sonra karbaminohemoglobine dönüşür (Turgut, 2000; Nangaku ve Eckardt, 2006).

Eritropoez, doğum öncesi dönemde dalak, karaciğer ve lenfoid dokularda, sonrasında ise kırmızı kemik iliğinde gerçekleşir. Kırmızı kemik iliği, yaşla birlikte sarı iliğe dönüşse de anemi gibi durumlarda doğum öncesi organlar devreye girer. Eritropoez sürecinde hematopoezik kök hücrelerden başlayarak normokromik eritroblast, normoblast ve retikülosit aşamalarını geçer. Sağlıklı bir eritropoez için demirin yeterli olması önemlidir ve demir, bağırsaktan emildikten sonra yaşanan eritrositlerin parçalanmasıyla geri dönüş yapar (Turgut, 2000; Atkinson ve White, 2011).

Eritropoetin, eritrosit öncülü olan glikoprotein bir sinyal molekülüdür. Doğum öncesi dönemde karaciğerden sorumlu olan bu hormon, doğum sonrasında ana merkezi böbreğe kayar, ancak karaciğerde küçük miktarlarda salınmaya devam eder. Hematokrit seviyesi düştüğünde eritropoetin artar ve hipoksi, EPO sentezini uyarır. Böbreklerdeki düzensizlikler, anemik hastalarda EPO seviyelerinin düşük olduğu kronik böbrek yetmezliklerine özgüdür (Atikson ve Warady, 2017; Nangaku ve Eckardt, 2006).

Eritropoez sırasında hepsidin üretimi baskılanır ve hemoglobin sentezi sırasında demirin kullanılabilirliği artar. Eritropoetin, eritroblastlarla etkileşime girerek hepsidin üretimini baskılar çünkü hepsidin konsantrasyonundaki artış, makrofajlardaki demir salınımını engeller. Hepsidin, demirin vücutta fazla bulunduğu veya az olduğu durumları dengeleyerek demirin plazmadaki varlığını kontrol eder

(Turgut, 2000; Atikson ve Warady, 2017; Nemeth ve Ganz, 2023). Yüksek hepsidin düzeyi eritropoezde demir kullanımının negatif yönde düzenlenmesine sebebiyet verir. Hepsidin, demir metabolizmasında emilimi etkileyen faktörlerden biri olmakla beraber depolarda bulunan demirin salınımını engelleyerek demir metabolizmasını da etkilediği bilinmektedir. Serumda ferritin seviyelerinin yeterince yükseltilmesi veya ESA'larla tedavi bu sebeplerden bazı durumlarda yeterli olmadığı öne sürülmektedir (Atkinson ve White, 2011).

2.4. ANEMİ

2.4.1. Anemi Etiyolojisi

Anemi hematolojik bir anormalliktir. Veteriner hekimlerin karşısına sıklıkla çıkar. Dünya Sağlık Örgütü anemiyi “ Kırmızı küre sayısının veya oksijen taşıma kapasitesinin fizyolojik gereksinimleri karşılamada yetersiz olması durumu” olarak tanımlamaktadır. Tanıdaki kriter hemogloblin konsantrasyonudur. Anemi tanısı bu parametre sayesinde konulabilse de patolojisi ile nedenini sadece bu parametre ile bilmek mümkün değildir (Newhall ve ark., 2020).

Hemogloblin sayısının azalması, hematokrit sayısının veya dolaşımdaki RBC'lerin azalması ile karakterize durumdur anemi. Eritrositlerin en önemli özelliklerinden biri akciğerlerdeki oksijenin hayati önemi yüksek organlara taşınmasını kolaylaştırmasıdır. Eritrositler kemik iliğinde üretilir ve eritropoetin isminde bir hormon tarafından uyarılır. Eritropoetin böbreklerden salgılanmaktadır. Her eritrositte oksijenin bağlanmasını sağlayan ve sonrasında bağladığı oksijeni kılcal damarlara salabilme özelliği olan bir protein bulunmaktadır. Eritrositlerin yaşam süreleri ortalama 120 gündür bu süre bittiğinde makrofajlarca dolaşımdan uzaklaştırılmaları sağlanır. Eritrositlerin vücuttaki dengesini sağlayan kemik iliğidir Kanama, hemoliz gibi durumlarda faaliyeti artar ve Kİ bu durumu telafi edemezse bu durum anemi ile sonuçlanacaktır Kİ dışında hormonlar da hematopoez için önemlidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda böbreklerden üretilmesi gereken eritropoetin

yeterli düzeyde olmaması anemiye sebep olabilir. Sadece eritropoetin değil tiroid hormonlarındaki eksiklikler de anemiye yol açabilir. (Broadway ve Klaassen, 2013).

Anemi nedenleri üç ana başlıkta toplanabilir; kırmızı kan hücrelerinin tahribatında artma, kırmızı kan hücrelerinin üretiminde azalma ya da kanama kaynaklı kırmızı kan hücrelerinin azalması (Newhall ve ark., 2020).

RBC salgısı azalması; kemoterapi, radyasyon, Kİ hastalıkları, Kİ baskılanması,

RBC yıkımı; otoimmün hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom, splenomegali, enfeksiyonlar

RBC kaybı; travmatik yaralar, hematüri, gastrointestinal kanamalar, tümörler (Broadway ve Klaassen, 2013).

Hemoglobin eritrositlerde bulunan ve oksijen taşınmasını sağlayan bir pigmenttir. Hematokrit ise RBC'lerin tam kandaki yüzdesidir. Aneminin de laboratuvarında ilk değerlendirilmesi RBC, HCT ve trombosit sayımını içeren hematolojik muayene ile yapılır. Anemi ilerledikçe kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir. Fiziksel muayenede deride solukluk mutlaka değerlendirilmelidir. Dudaklar ve konjonktivalarda mukoza rengine dikkat edilmelidir. Sarılık yönünden mutlaka kontrol edilmelidir. Sıklıkla yorgunlukla belirti veren aneminin diğer belirtileri ortaya çıkarması aneminin şiddeti ile ilgilidir (Broadway ve Klaassen, 2013).

2.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Anemi

Hemoglobin konsantrasyonunun normal değerlerin altında olması durumuna anemi denir (Cases ve ark., 2018). Azalan hemoglobin düzeyine rağmen vücutta oluşan 2 telafi edici mekanizma ile çok düşük olmayan Hg değerleri tolere edilebilir. Bu 2 telafi edici mekanizmadan biri dokulardaki oksijen gerilimini azaltmakken diğeri ise kalp debisinin artışıdır. Artan kalp debisindeki artış kardiyak hipertrofiye sebep olduğu öne sürülmektedir (Nangaku ve Eckardt, 2006).

Aneminin en önemli sebeplerinden biri demir eksikliğidir. Demir eksikliği durumunda azalan hemoglobin miktarı eritrosit boyutlarında küçülmeye sebep olur. Bu değişim ise kana MCV değerinin düşüşü ile yansımaktadır. Aynı zamanda MCH ve MCHC değerlerinin de düşüşü gözlemlenir (Çayır, 2019). Demir eksikliği anemisinde mikrositik anemi gözlemlenirken, KBY’nde görülen anemi ise normositiktir ve ayrımı önemlidir (İmren, 1998).

KBH’larında sıklıkla görülen anemi aslında kronik hastalıkların çoğunda görülebilir ve kronik hastalık anemisi olarak da adlandırılır (Andrews, 2008). Kronik böbrek hastalıklarında görülen anemi yaşam kalitesinin azalmasına ve mortalite ile morbiditenin artmasına neden olan bir komplikasyondur (Babitt ve Lin, 2012; Cases ve ark., 2018; Sun ve ark., 2013).

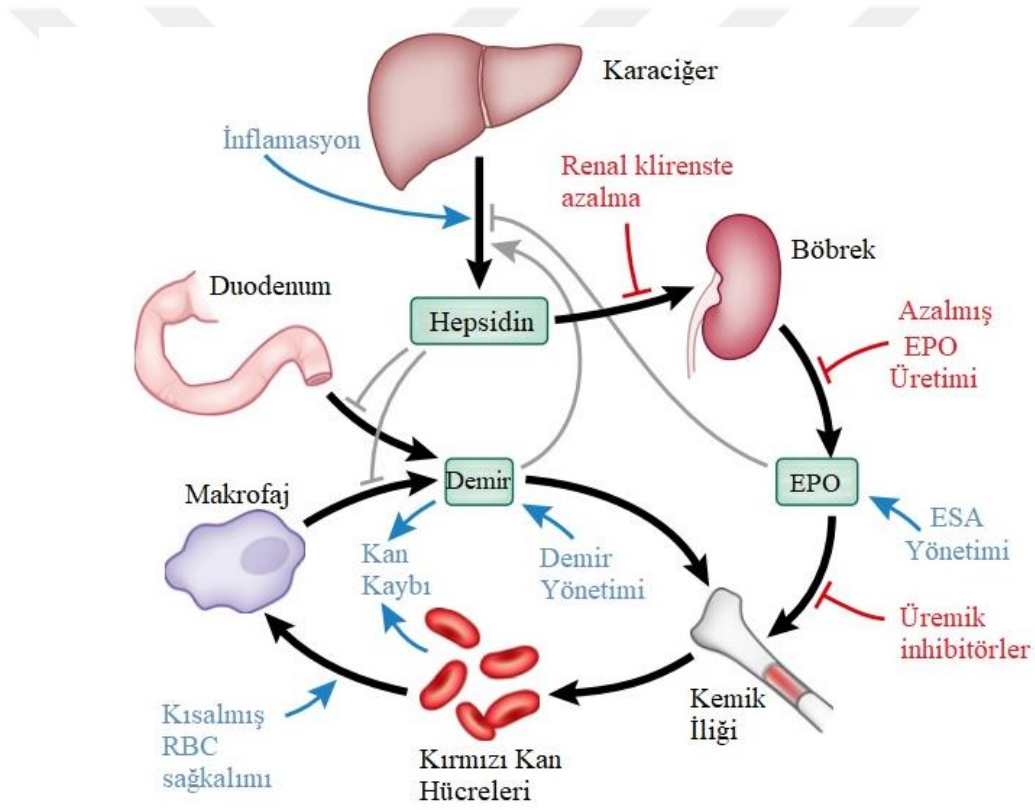
Böbrek yetmezliği ilerledikçe prevelansı artan anemi özellikle evre 5’e ulaşan hastaların neredeyse tamamını etkiler. Anemi KBH’larında genel olarak eritropoetin eksikliği, eritrosit sağkalım süresinin kısalması ve demir homeostazisinin bozulması ile meydana gelir (Babitt ve Lin, 2012; Malyszko ve ark., 2019).

Eritropoez, eritropoetin ile uyarılmaktadır ve 1950’lerde yapılan bir çalışmada eritropoetin’in asıl kaynağının böbrekler olduğu belirlenmiştir (Babitt ve Lin, 2012). Böbreğin iflasıyla eritropoetin üretiminin azalması anemiye ciddi şekilde etkiler. (Atkinson ve Warady, 2018; Cases ve ark., 2018). KBH olan kedilerde uzun dönemde %30 ila %65 oranında azalan eritropoetin ve dolayısıyla anemi gelişmektedir (Brown ve ark., 2016). Eritropoetik aktivitenin azalmasına etkili diğer nedenler ise; üremik toksinler, inflamasyon, hepsidinin yükselmesi, demir kullanılabilirliğinin azalması, vitamin eksiklikleridir (Şekil 2.6). İleri evre KBH olan hastaların neredeyse %90’ında anemi gözlemlenir. (Cases ve ark., 2018; Malyszko ve ark., 2019).

Üremik toksinlerin birikmesi ile oluşan oksidatif stres, eritrositlerin duvarlarında hemolizin artmasına neden olan ve yaşam sürelerinin azalmasını sebep

olan değişiklikler meydana getirir. (Atkinson ve Warady, 2018; Nangaku ve Eckardt, 2006).

Anemiye tetikleyen bir diğer faktör ise anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanılmasıdır (Atkinson ve Warady, 2018; Masayo ve ark., 2003). Düşen albümin seviyesi, paratiroid hormonunda artış, ferritin seviyesinde artış gibi diğer faktörler de anemiye tetiklemektedir. Demir ile hemoglobin arasındaki bu ters ilişki sonucu depolanan demirin aktif kullanılmadığı bilinmektedir (Borzych-Duzalka ve ark., 2013).



Şekil 2.6. Kronik böbrek yetmezliği ve anemi (siyah ve gri olan oklar normal fizyolojiyi temsil ederken renkliler KBH'na bağlı gelişen etkileri göstermektedir) (Babit ve Lin, 2012)

B12, folat, C vitamini, enfeksiyon, karnitin ve bakırın beslenmede eksik alınması kronik böbrek hastalarında aneminin ilerlemesine katkı sağlamaktadır. Özellikle eritropoez aşamasında kullanılan folatın eksik olması eritrosit sayısında azalmaya sebep olur. (Atkinson ve Warady, 2017; Sakallı Erçoban, 2008).

Bazen böbrek kaynaklı anemi ile demir eksikliği anemisi bir arada görülebilir ancak nadirdir bu nedenle anemi sebebini ayırt etmek gerekir. Anemi böbrek yetmezliklerinde genellikle normositik, normokromiktir ve demir eksikliği görülmez. Eğer anemi özellikleri bu yönde değilse anemi için farklı sebepler araştırılmalıdır. (Cases ve ark., 2018).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Araştırma için çalışma grubunu farklı yaş [üç yaş (n=2), beş yaş (n=1), sekiz yaş (n= 3), dokuz yaş (n= 4)] ve cinsiyetten [erkek (n=6), dişi (n=4)] 10 adet kronik böbrek hastalığına sahip kedi oluşturdu.

En az üç ay süren zayıflama, kusma, poliüri, polidipsi, iştahsızlık ve ağrı şikayetleri ile kliniğimize başvuran kedilerden böbrek yetmezliği şüphesi ile kan alındı. Kronik böbrek yetmezliği tanısındaki kriterimiz ise BUN ve CREA değerlerinde artış ile anemi parametreleri olan RBC, HCT ve HGB değerlerinde azalma görülmesi olmuştur. Bu kriterler böbrekteki bozulmanın kronik olduğunun belirtilerini göstermektedir.

Kontrol grubunu farklı yaş [iki yaş (n=4), beş yaş (n=3), üç yaş (n=2), sekiz yaş (n=1) ve cinsiyetten (erkek (n=5), dişi (n=5)] 10 adet sağlıklı kedi oluşturdu.

Kontrol Grubu: Klinik muayeneleri sonucu sağlıklı görünümde olan biyokimyasal ve hematolojik muayeneler ile KBH tespit edilmeyen 10 kediden oluştu.

Çalışma öncesi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 12.04.2022 tarih ve 889 protokol numaralı etik kurul onayı alındı.

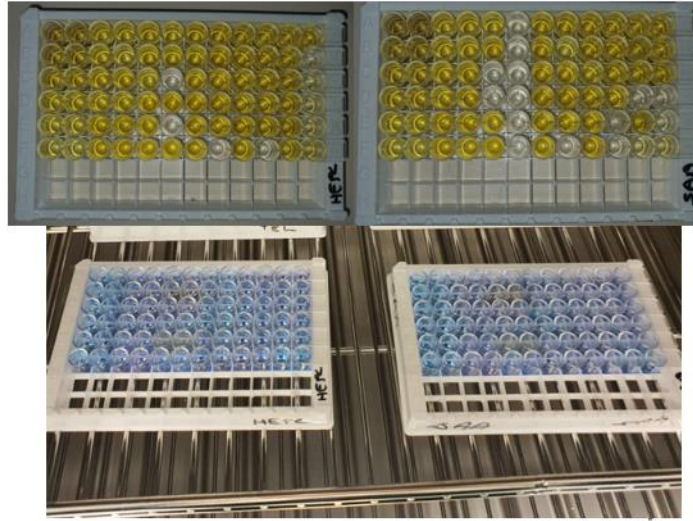
3.2. Kanların Alınması ve Saklanması

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan kedilerden Vena cephalica antebrachi'den serum biyokimyasal analizleri için antikoagülsüz jelli tüplere 3 ml, hematolojik analizler için ise EDTA'lı tüplere 2ml kan örnekleri alındı. Biyokimyasal analizler için alınan kan örnekleri 3500×g, 10 dakika santrifüjün ardından serumu ayrılarak -20°C'de analizler yapılınca kadar muhafaza edildi.

Hemogram için alınan kan örnekleri Hasvet VH5R hemogram cihazı ile analiz edildi. Tüm örneklerin RBC, WBC, HCT, HGB ve PLT değerleri ölçüldü.

Serum biyokimyası için alınan örnekler, 20°C'de saklandı ve analiz öncesinde +4°C'de çözündürüldü. Daha sonra örnekler oda sıcaklığına getirildi. M4855 IDEXX Catalyst One biyokimyasal analiz cihazında (Amerika) BUN, CREA, BUN/CREA ve glukoz değerleri ölçüldü.

Ferritin, SAA ve hepsidin değerleri ELISA yöntemi kullanılarak analiz edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Çalışmamıza ait ELISA test yapımının aşamalarından fotoğraflar

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen bulgular IBM SPSS 26.0 for Windows paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Verilerin normal dağılmaması nedeniyle ikili grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman Korelasyon analizi kullanıldı.

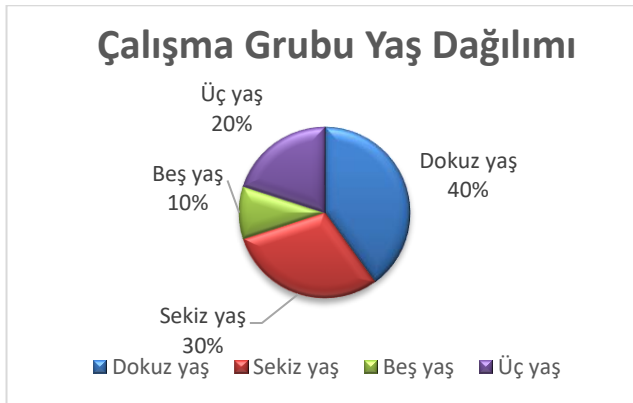
4.BULGULAR

Yaş ve Cinsiyet; çalışma grubuna kronik böbrek yetmezliği saptanan kediler (n=10), kontrol sağlıklı olduğu saptanan kediler (n=10) dahil edildi. Çalışma grubuna tümü evde yaşayan 6 erkek, 4 dişi kedi dahil edildi. Kontrol grubu ise 5 erkek, 5 dişi kediden oluştu ve hepsi evde yaşayan kedilerdi (Şekil 4.1).

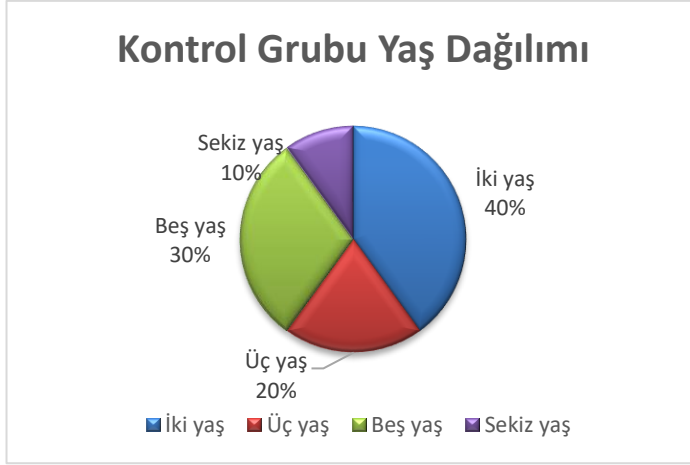


Şekil 4.1. Çalışmaya dahil kedilerin cinsiyet dağılımı

Çalışmada grubundaki kedilerin en genci 3 en yaşlısı ise 9 yaşındaydı (Şekil 4.2). En küçüğü 2 en büyüğü ise 8 yaşında olan kontrol grubundaki kedilerin herhangi bir sağlık sorunu yoktu (Şekil 4.3).

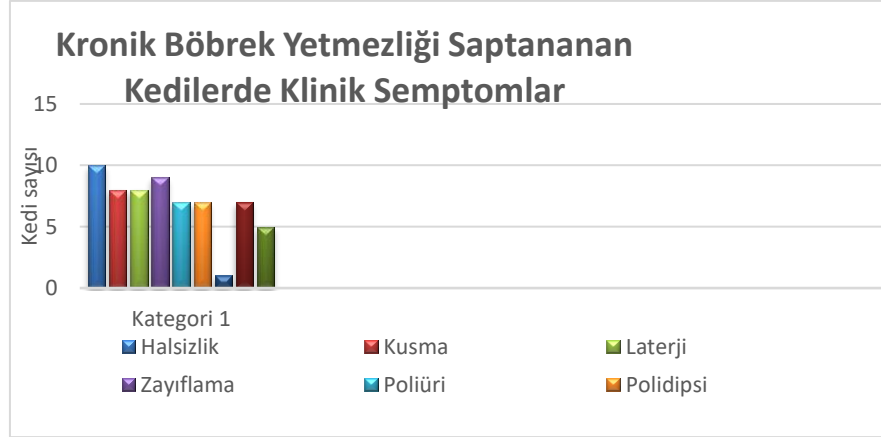


Şekil 4.2. Çalışma grubu yaş dağılımı



Şekil 4.3. Kontrol grubu yaş dağılımı

Semptomlar; çalışma grubundaki kedilerde görülen semptomlar; halsizlik, kusma, laterji, zayıflama, poliüri, polidipsi, anüri, dehidrasyon ve halitozis gözlemlendi. Semptomların görülme detayları Şekil 4.4'te sunuldu. Bunun dışında kronik böbrek sahipliğine sahip 2 kedi dışında tüm kedilerin solunum (16 – 40) ve nabız sayısı (110 – 150) ile vücut ısıları (38 °C - 39 °C) normal değerler arasındaydı. Yedi yaşlı kronik böbrek yetmezliği olan iki kedide ise vücut ısıları 37 °C ölçüldü.



Şekil 4.4. KBY saptanan kedilerde klinik semptomların görülme oranı

Çalışmamıza dahil edilen KBY olan 9 yaşlı kedinin fotoğrafı ise Şekil 4.5'te sunulmuştur.



Şekil 4.5. KBY tanısı konmuş kedilerde kaşeksi görüntüsü

Hemogram; kronik böbrek yetmezliğine sahip çalışma grubu kedilerinin WBC değerleri ile kontrol grubu kedilerinin WBC değerleri benzerlik gösterdi ve istatistiksel olarak belirgin bir ayrım görülmedi ($p=0,326$). RBC ve HGB değerleri açısından ise çalışma grubunun değerlerinde görülen düşüklük, kontrol grubuna kıyasla oldukça anlamlı şekilde azdı ($p<0,001$). HCT değeri ise çalışma grubunda kontrol grubundan ortalama olarak daha düşük bulundu ve HCT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ayrılmış ($p=0,004$). PLT değerleri açısından ise kontrol ve çalışma grupları arasında belirgin istatistiksel bir ayrım saptanmamıştır ($p=0,151$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubu kedilerinin hematolojik sonuçları (* p<0,05, ** p<0,001)

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
WBC	15,148,64 13,69(6,81-36,29)	10,84±3,00 10,75(5,82-16,11)	0,326
RBC**	4,31±,76 4,28(3,13-5,51)	8,96±1,30 9,43(7,02-10,63)	<0,001
PLT	155,90±76,12 157,00(38,00-318,00)	218,70±113,82 219,50(59,00-448,00)	0,151
HCT*	27,19±12,28 26,80(8,50-51,80)	41,07±3,73 40,80(33,00-46,20)	0,004
HGB**	7,64±1,96 7,90(2,80-9,50)	13,52±1,62 13,90(10,70-15,50)	<0,001

Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol grubu kedilerinin biyokimyasal sonuçları (* p<0,05, ** p<0,001)

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
HEPSİDİN **	10,30±3,93 11,73(3,97-15,10)	4,05±1,26 4,07(2,44-6,17)	0,001
FERRİTİN *	28,74±15,48 25,09(15,00-62,00)	55,07±12,94 58,12(32,80-75,00)	0,003
GLUKOZ	121,70±9,31 125,00(105,00-132,00)	119,30±33,45 105,50(97,00-185,00)	0,064
BUN*	89,93±31,75 74,00(50,00-140,00)	22,70±3,77 23,00(18,00-30,00)	<0,001
CREA*	6,88±3,44 6,05(2,70-14,00)	1,24±0,27 1,10(1,00-1,80)	<0,001
SAA*	11,37±4,35 13,42(5,24-15,70)	4,85±1,95 4,52(2,63-10,00)	0,001

Serum Biyokimyası; Çalışmanın biyokimyasal sonuçları Tablo 4.2’de sunulmuştur. Kronik böbrek yetmezliğine sahip kedilerde glikoz değeri kontrol grubuna göre biraz fazladır ancak bu fark istatistiksel olarak belirgin değildir ($p=0,064$). Çalışma grubundaki ortalama hepsidin değeri ile kontrol grubundaki ortalama hepsidin değerinden oldukça fazladır ve bu karşımıza istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkarmaktadır ($p<0,001$). Ferritin değeri ise çalışma grubunda dikkat çekici şekilde kontrol grubuna göre azdır. Bu fark istatistiki değerlendirmede anlamlı bir fark görülmesini sağlar ($p=0,003$). Kronik böbrek yetmezliğinde en önemli iki parametre olan CREA ve BUN ise çalışma grubunda belirgin düzeyde artmıştır. Çalışma ve kontrol grubu arasındaki farkın anlamlı bir ayrım sergilemesi istatistiksel olarak ortaya konmuştur ($p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Böbrekler metabolizma atıklarının atılması ile vücut dengesinin sağlanmasında hayati bir öneme sahiptir. Böbreklerin önemini arttıran diğer bir özellikleri ise hormon ve enzim dengesinin sağlanmasına katkıda bulunmasıdır (Şireli ve ark., 2002).

Kronik böbrek yetmezliği en az 3 ay boyunca süren böbreğin işlevsel veya yapısal anormalliklerinin sürmesi ile oluşan durumdur. Yavaş ilerler ancak geri dönüşü yoktur (Polzin, 2017). Kronik böbrek yetmezliğinin farklı tanımları bulunmaktadır bunlardan biri azot artıklarının azalan glomerüler filtrasyon oranı nedeni ile kanda birikmesidir (Şireli ve ark., 2002). KBY'ne sahip kedilerde nefronlarda meydana gelen fonksiyonel kayıp bu hastalığın geri dönüşümsüz olmasına sebep olur (Börkür ve ark., 2000; Şireli ve ark., 2002). Nefronların yıkımlanması sonucunda fibrozis devreye girer ve yıkımlanan nefronlardan kalan yerleri bağ doku doldurur (Börkür ve ark., 2000). Patogenez üç ana mekanizma ile açıklanabilir bunlar; renal hormon sisteminin bozulması, elektrolit ile suyun atılımında bozulma ve üremik toksinlerin atılımında azalmadır (Polzin, 2017).

Kronik böbrek yetmezliği kedilerde yaygın olarak görülmektedir (Börkür ve ark., 2000). Öyle ki kedilerde en sık görülen böbrek hastalığıdır. Sıklıkla yaşlı hayvanlarda görülsede her yaştan kedide görülmektedir (Börkür ve ark., 2000; Polzin, 2017). Diğer araştırmacılara paralel olarak yaptığımız çalışmada da KBH olan kedilerin %40'ı dokuz, %30'u sekiz, %10'u beş ve %20'si üç yaşındadır. Çalışmamızda KBH'nın yaşlı hayvanlarda daha sık görüldüğü kanısına varılmıştır (Taşcene ve ark., 2019).

Kronik böbrek yetmezliğinin erken teşhisi oldukça zordur çünkü klinik bulgular ortaya çıktığında böbrekler fonksiyonlarının %75'ini kaybetmiş olurlar. Bunun en büyük sebebi ise böbreklerin dekompenzasyon yetenekleridir (Taşcene ve ark., 2019). Kronik böbrek yetmezliği bulunan kedilerle yapılan çalışmalarda; poliüri, polidipsi, tüy yapısında bozulma, mukozalarda solgunluk, deri elastikiyetinde azalma,

ağızda lezyonlar, halitozis, idrar kaçırma, kilo kaybı, iştahsızlık, ağız kokusu ve kusma semptomları sıklıkla gözlemlendi (Börkür ve ark., 2000; Polzin, 2017; Şireli ve ark., 2002). Bu çalışmada diğer yayınlarda olduğu gibi; KBH olan kedilerde en sık halsizlik ve kusma olmak üzere devamında poliüri, polidipsi, laterji, zayıflama, anüri, dehidrasyon ve halitozis gözlemlendi.

KBY hastalarında hemogram değerlerinden; RBC ve HCT değerinde düşüş görülmektedir (Börkür ve ark., 2000). Yapılan çalışmaya göre HCT değeri KBY hastası olan kedilerin %50'sinde referans değeri altında olmakla birlikte, sağlıklı olan kediler ile KBY'ne sahip kediler arasındaki HCT değerinin farkı ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Koreleasyon analizi sonuçlarına göre, serum HCT değeri ile serum HGB değeri arasında oldukça anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır ($r= 0,815$; $p<0,001$).

Altıntaş ve ark. (2006) yaptığı çalışmada, hemoglobin değerinin KBY hastası kediler ile sağlıklı kediler arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu çalışmada ise sağlıklı kedilerde ortalama $13,52\pm1,62$, KBY olan kedilerde ortalama $7,64\pm1,96$ olan hemoglobin değerinin iki grup arasındaki farkı oldukça anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Koreleasyon analizi sonuçlarına göre, HGB değeri ile ferritin değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($r= 0,706$; $p<0,001$). Ayrıca, HGB değeri ile glikoz değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r= - 0,503$; $p=0,024$). Bununla birlikte, HGB değeri ile serum BUN değeri arasında negatif yönde orta düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r= - 0,696$; $p=0,001$).

Yapılan bir çalışmada kontrol gurubu ile KBY hastası olan grup arasında eritrosit sayısının farkının istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu tespit edilmiştir (Altıntaş ve ark., 2006). Yaptığımız çalışmada elde edilen verilere göre KBY'ne sahip kedilerin %20'sinde RBC değeri referans değerin altında tespit edilmiş olup ve istatistiksel değerlendirilmesinde iki grup arasındaki fark önceki çalışmadan çok daha anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Koreleasyon bulgularına göre ise RBC ile HCT değeri

arasında orta düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunurken ($r= 0,612$; $p=0,04$), HGB değeri arasında ise pozitif yönde yüksek düzeyde oldukça anlamlı ilişki bulunmuştur ($r= 0,832$; $p<0,001$). RBC değeri ile glikoz değeri arasında negatif yönde orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($r= -0,497$; $p=0,026$). Benzer şekilde, RBC değeri ile BUN değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r= -0,716$; $p=0,001$). Ayrıca, RBC değeri ile CREA değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir ($r= -0,760$; $p=0,001$).

Kemeç ve ark. yaptığı çalışmada (2020) KBY olan hastalarda PLT değeri anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada diğer çalışmaya paralel olarak PLT değerinin kontrol grubu ile çalışma grubu arasındaki farkı anlamlı bulunmamıştır ($p=0,151$). Koreleasyon analizinde ise PLT değeri ile HGB değeri arasında orta düzeyde anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki tespit edilmiştir ($r= 0,469$; $p=0,037$).

WBC değerinin KBY tanısı açısından bir önemi bir parametredir (Acierno, 2019). Altıntaş ve ark. (2006) yaptığı çalışmada ise akyuvar sayısının kontrol grubuna göre çalışma grubunda belirgin düzeyde arttığı saptanmıştır ($p<0,001$). Yaptığımız çalışmada KBY'ne sahip tüm hayvanlarda WBC değeri normal aralıklarda çıkmıştır. Ve iki grup arasındaki WBC değerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,326$).

Serum biyokimyasal değerlendirilmesinde KBY olan hastalarda kreatinin ve BUN değerlerinde artış gözlenmiştir (Şireli ve ark., 2002). Bökkü ve ark. (2000) yaptığı çalışma sonucunda BUN ve kreatinin değeri KBY olan hastalarda referans değerlerin oldukça üzerinde tespit edilmiştir. Çalışmamızda önceki yapılan araştırmalara paralel olacak şekilde KBY olan tüm kedilerin kreatinin ve BUN değerleri referans değerinin üzerinde çıkmıştır. Kreatinin değeri hasta kedilerde ortalama olarak 5.9 ± 2 mg/dl bulunurken, BUN değeri 450 ± 25 mg/dl saptanmıştır. BUN ve kreatinin değerlerinin çalışma ve kontrol grubu arasındaki farkı istatistiksel olarak oldukça önemli bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışma grubundaki kedilerin IRIS'in sınıflandırmasına göre;

%40'ı evre 3 KBY hastası iken %60'ı evre 4 KBY hastası olduğu ortaya konmuştur. Korelasyon analizi sonuçlarına göre, HGB değeri ile serum CREA değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($r = -0,732$; $p < 0,001$). Ayrıca, glukoz değeri ile CREA değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,519$; $p = 0,019$). Bununla birlikte BUN değeri ile CREA değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,843$; $p < 0,001$).

Gest ve ark. yaptığı çalışmada (2015) ferritin değerinin KBY ile sağlıklı kediler arasındaki farkı istatistiksel olarak ($p = 0,47$) anlamlı bulunmamıştır. Javard ve ark. yaptığı çalışmada (2017) ferritin konsantrasyonu KBY olan hastalarda sağlıklılara oranla düşük bulunmuş ancak bulunan fark ($p = 0,62$) anlamlı bulunmamıştır. Yaptığımız çalışmada, çalışma grubunun ferritin konsantrasyonu ortalama $28,74 \pm 15,48$ iken kontrol grubunun ortalama ferritin konsantrasyonu ise $55,07 \pm 12,94$ olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmaların aksine iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,003$). Korelasyon analizi sonuçlarına göre, ferritin değeri ile BUN değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($r = -0,785$; $p < 0,001$). Ferritin değeri ile CREA değeri arasında negatif yönde orta düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,601$; $p = 0,005$).

Degenhardt ve ark. yaptığı çalışma (2023) KBY sahip kedilerin %32'sinde SAA değerinin arttığı saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada diğer çalışmaları destekler nitelikte KBY hastalarında SAA değerinde artış saptanmıştır. Çalışma grubunda SAA değeri $11,37 \pm 4,35$ olarak saptanmışken, kontrol grubu SAA değeri ise $4,85 \pm 1,95$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Korelasyon analizinde elde edilen bulgulara göre, serum SAA değeri ile serum hepsidin değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,734$; $p < 0,001$). Ayrıca, serum SAA değeri ile serum RBC değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,598$; $p = 0,005$). Benzer şekilde, SAA

değeri ile HGB değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,651$; $p=0,002$). Ayrıca, SAA değeri ile BUN değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,664$; $p=0,001$). SAA değeri ile CREA değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir ($r = 0,535$; $p=0,015$). SAA değeri ile ferritin değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($r = -0,552$; $p=0,012$).

Bologa ve ark. (1998) ile Fleming ve Sly'ın (2001) yaptığı çalışmada, KBY olan kedilerde sağlıklı olanlara kıyasla hepsidin düzeyi belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Yine yapılan başka bir çalışmada ise hepsidin düzeyinin KBY hastalarında sağlıklı olanlardan belirgin farkı istatistiksel olarak ($p=0,46$) ortaya konmuştur (Javard ve ark., 2017). Çalışmada hepsidin değeri kontrol grubunda ortalama $4,05 \pm 1,95$ iken çalışma grubunda ise $10,30 \pm 3,93$ hesaplanmış ve gruplar arasındaki fark ($p=0,001$) anlamlı bulunmuştur. Javard ve ark. yaptığı çalışmada (2017) kreatinin oranı ile hepsidin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p = 0,008$). Bu çalışmanın sonucunda diğer çalışmaları destekler nitelikte hepsidin değeri ile serum CREA değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu ($r = 0,556$; $p=0,011$). Benzer şekilde serum hepsidin değeri ile BUN değeri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir ($r = 0,719$; $p<0,001$). Hepsidin değeri ile PLT değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,486$; $p=0,001$).

Javard ve ark. (2017) yaptığı çalışmanın sonuçlarına paralel olarak bizim çalışmamızda hepsidin değeri ile HCT değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,630$; $p=0,003$). Bu korelasyonlara ek olarak, hepsidin değeri ile HGB değeri arasında negatif yönde yüksek düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($r = -0,780$; $p=0,001$). Son olarak hepsidin değeri ile RBC değeri arasında negatif yönde orta düzeyde ve oldukça anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,696$; $p=0,001$). Yaptığımız çalışmada hepsidin ile anemi parametreleri arasında saptanan korelasyon bulguları tablo 5.1'de sunulmuştur.

Tablo 5.1. Hepsidin ile anemi parametreleri Spearman korelasyon analizi bulguları

		Hepsidin
RBC	Correlation Coefficient	-,696**
	Sig. (2-tailed)	,001
HGB	Correlation Coefficient	-,630**
	Sig. (2-tailed)	,003
HCT	Correlation Coefficient	-,780**
	Sig. (2-tailed)	,000

* istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,05$) vardır ** istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark ($p<0,001$) vardır

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik böbrek yetmezliğinin kedilerde sıklıkla karşımıza çıkması ve tedavisinin olmaması onu özellikle ileri yaşlı kedilerin en önemli hastalığı yapmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinin kedilerde köpeklerle oranla daha sık görülme sebebi kedilerdeki nefron sayısının köpeklerdekisinin yarısı kadar olmasıdır. Kedilerde zaten az olan nefron sayısı yaşlandıkça fonksiyon kaybına uğrar ve azalır bu nedenle sağlıklı nefronların korunması çok önemlidir.

Bu hastalığın kesin bir tedavisi olmaması bu sürecin kedi ve sahibi için çok zorlu olmasına sebebiyet vermektedir. KBY görülen kedilerin çoğunda anemi görülmektedir. KBY'ne sahip kedilerde yüksek hepsidin düzeyleri, demir metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle aneminin gelişiminde önemli bir faktör olabilir. Bu bulgular, hepsidin düzeylerinin KBY'nin tanısında ve yönetiminde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılmasının düşünülebileceğini göstermektedir.

Çalışmada, KBY'ne sahip kedilerin hepsidin düzeyleri ile anemi parametreleri arasındaki ilişki ele alınmıştır. KBY'ne sahip kedilerde belirgin anemi bulguları gözlenmektedir ve hematolojik parametrelerde düşüşlerin sıkça gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Aneminin varlığını bize vurgulayan değerler RBC, HGB ve HCT 'tir. Bu parametrelerdeki azalma aneminin göstergesidir. Hepsidin düzeyi çalışma grubundaki kedilerde yüksek düzeylerde saptanmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen korelasyon analizi, hepsidin ile hematolojik parametreler arasında belirgin bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Hepsidin düzeyi ile düşük HCT değerinin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ulaşılan bu sonuç, hepsidinin anemi patofizyolojisi üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Benzer şekilde, hepsidin ile RBC ve HGB değerleri negatif korelasyonlar saptanmıştır. Bu sonuçlara göre demir metabolizması ve eritropoez süreçleri arasındaki kompleks ilişkiler olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda, hepsidin düzeylerinin aneminin değerlendirilmesi ve KBY'nin tanısı ve yönetimi açısından potansiyel bir belirteç

olabileceği düşünölmektedir. Elde edilen sonuçlar, bu ilişkinin tam anlamıyla anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.



KAYNAKLAR

- Acierno MJ (2019).** *Clinical Medicine of the Dog and Cat (Köpek ve Kedilerin Klinik Hekimliği)*. In: Schaer M., Gasschen F. (Eds), Çev: Altuğ N, 3. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, s: 449-483.
- Agarwal AK, Yee J (2019).** Hepcidin. *Adv Chronic Kidney Dis*, **26(4)**, p: 298–305.
- Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M (2001).** Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*, **33(10)**, p: 940-59.
- Akosman MS, Fidan AF (2022).** *Üriner Sistem ve İdrar Analizleri*. 1. Baskı, İstanbul : Hipertıp Yayınevi, s: 1-90.
- Altıntaş A, Nilgün Ü, Pekcan M, Karadeniz A, Kırmızıgül AH (2006).** Kronik böbrek yetmezliği belirtileri gösteren kedilerde biyokimyasal ve hematolojik değişiklikler. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **53(2)**, s: 97-109.
- Andrews NC (2008).** Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*, **112(2)**, p: 219-30.
- Atkinson MA, Warady BA (2018).** Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, **33(2)**, p: 227–238.
- Atkinson MA, White CT (2012).** Hepcidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol*, **27(1)**, p: 33–40.
- Avcı Çiçek E (2013).** *Kronik böbrek yetmezliği hastalarında inflamatuvar durumun biyokimyasal değerlendirmesi* (Uzmanlık Tezi). <https://hdl.handle.net/11499/2284>. (Erişim Tarihi: 30.11.2023)
- Babitt JL, Lin HY (2012).** Mechanisms of anemia in CKD. *JASN*, **23(10)**, p: 1631–1634.
- Bahadır A, Yıldız H (2005).** *Veteriner Anatomi II İç Organlar*. Bursa: Ezgi Kitabevi, s: 76-83.
- Bartges JW (2012).** Chronic kidney disease in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, **42(4)**, s: 669–vi.
- Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL (1998).** Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, **32(1)**, p: 107–114.
- Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, Bak M, Rees L, Cano F, Munarriz RL, Chua A, Pesle S, Emre S, Urzykowska A, Quiroz L, Ruscasso JD, White C, Pape L, Ramela V, Printza N, Vogel A, Kuzmanovska D, Simkova E, Müller-Wiefel**

DE, Sander A, Warady BA, Schaefer F (2013). Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, **24(4)**, p: 665–676.

Börkür MK, Kurtdele, A, Aydın Y, Durgut R, Selçuk P, Özkanlar Y (2000). Kronik böbrek yetmezliğı belirtileri gösteren kedi ve köpeklerde klinik laboratuvar ve patolojik bulgular. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **47(3)**.

Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT (2006). Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol*, **17(2)**, p: 331–335.

Broadway-Duren JB, Klaassen H (2013). Anemias. *Crit Care Nurs Clin North Am*, **25(4)**, p: 411–v

Brown CA, Elliott J, Schmiedt CW, Brown SA (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Vet pathol*, **53(2)**, p: 309–326.

Bruick RK, McKnight SL (2001). A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*, p:1337-40.

Burk RL, Ackerman N (1996). *Small Animal Radiology and Ultrasonography*. 2. Baskı, WB. Philadelphia : Saunders Company, p: 230-232, 319-351.

Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L (2016). The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int J Lab Hematol*, **38**, p: 20–26.

Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, Portolés JM (2018). Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia (Engl Ed)*, **38(1)**, p: 8–12.

Cooke KS, Hinkle B, Salimi-Moosavi H, Foltz I, King C, Rathanaswami P, Winters A, Steavenson S, Begley CG, Molineux G, Sasu BJ (2013). A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates. *Blood*, **122(17)**, p: 3054–3061.

Çamlı HE, Kumandaş A (2023). Kedilerde Üst Üriner Sistem Hastalıklarının Değerlendirilmesinde Doppler Ultrasonografinin Kullanılması . *Van Veterinary Journal* , **34 (1)** , s: 25-31 .

Çayır, E. (2019). *Demir eksikliği anemisi ve kanama öyküsü olan hastalarda demir eksikliğinin trombosit fonksiyon bozukluğuna etkisi* (Uzmanlık tezi). <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=YKnhKw8gByfmzrH7UUFtZQ&no=1yHQHOIC5WVKBZKUifymVA>. (Erişim Tarihi: 30.11.2023)

Çayır N (2008). *Kedilerde farklı görüntüleme yöntemleri ile böbreklerin morfolometrik incelenmesi* (Doktora tezi). <http://hdl.handle.net/11607/1384>. (Erişim Tarihi: 30.11.2023)

D'Alessandro A, Liunbruno G, Grazzini G, Zolla L (2010). Red blood cell storage: the story so far. *Blood Transfus*, **8(2)**, p: 82–88.

Degenhardt L, Dorsch R, Hartmann K, Dörfelt R (2023) Serum amyloid A in cats with renal azotemia. *Vet World*, **16(8)**, p: 1673-1681.

Détivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, Ropert M, Jacquelinet S, Courselaud B, Ganz T, Brissot P, Loréal O. Hpcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function (2005). *Blood*. **106(2)**, p: 746-8.

DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, Tarr MJ (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc*, **190(9)**, p: 1196-1202.

Dong Y, Qu X, Wu G, Luo X, Tang B, Wu F, Fan L, Dev S, Liang T (2019). Advances in the Detection, Mechanism and Therapy of Chronic Kidney Disease. *Curr Pharm Des*, **25(40)**, p: 4235–4250.

Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC (2005). The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell metabolism*, **1(3)**, p: 191–200.

Durgut, R. (2000). Kronik böbrek yetmezliği belirtileri gösteren kedi ve köpeklerde klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular . *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* , **47 (03)**, s:281-289 .

Dursun N (2002). Veteriner Anatomi. Ankara: Medisan Yayınları, 8. Baskı s: 128-134.

Dyce KM, Sackw O, Wensing CJG (1987). *Textbook of Veterinary Anatomy*, W. B. Philadelphia :Saunders Company, p: 173-180,.

Fleming RE, Sly WS (2001). Hpcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98(15)**, p: 8160–8162.

Foley RN (2008). Erythropoietin: physiology and molecular mechanisms. *Heart Fail Rev*, **13(4)**, p: 405–414.

Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B (2019). Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta haematol*, **142(1)**, p: 44–50.

Ganz T (2003). Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, **102(3)**, p: 783-8.

Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P., & Baumann, H. (1987). Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-

derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **84(20)**, p: 7251–7255

Gönül R, Koenhems L, Oralkan D, Or ME, Uysal A (2011). Kronik Böbrek Yetmezliği Bulunan Bir Kedide Renal Vasküler Direncin Doppler Ultrasonografi ile Saptanması. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, **22 (2)**, s: 111 – 113.

Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ (1971). A quantitative approach to the study of circulatory abnormality, especially of hypertension. *Clin Sci*, **40(2)**.

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (1996). *Textbook of medical physiology*, 9th edn, Philadelphia Pennsylvania :Wb Saunders Company,

Hamano H, Ikeda Y, Watanabe H, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Imanishi M, Zamami Y, Takechi K, Miyamoto L, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T (2018). The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. **33(4)**, p: 586-597.

Hamrahan SM, Falkner B (2017). Hypertension in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol*, p: 307-325.

Hazıroğlu R, Milli ÜH (2001). *Veteriner Patoloji*, II. Cilt, Ankara:Medipres Yayıncılık, s: 137-216.

Heras-Benito M (2023). Renal anemia: current treatments and emerging molecules. *Rev Clin Esp (Barc)*, **223(7)**, p: 433–439.

Horowitz B, Miskulin D, Zager P (2015). Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*, **22(2)**, p: 88–95.

İmren HY (1998). *Kedi ve Köpek Hastalıkları*. Ankara: Medisan Yayınları, s: 203-236.

Javard R, Grimes C, Bau-Gaudreault L, Dunn M (2017). Acute-Phase Proteins and Iron Status in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, **31(2)**, p: 457–464.

Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, Ren X, Gang X, Wang G (2023). Obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **324(1)**, p: 24-41.

Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH (2004). Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*, **164(6)**, p: 659–663.

Kemeç Z, Demir M, Gürel A, Demir F, Akın S, Doğukan A, Gözel N, Ulu R, Koca SS (2020). Associations of platelet indices with proteinuria and chronic kidney disease *J Int Med Res*, **48(6)**.

Klahr S. (1989). The kidney in hypertension--villain and victim. *N Engl J Med*, **320(11)**, p: 731–733.

Koury MJ, Haase VH (2015). Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol*, **11(7)**, p: 394–410.

Koury MJ, Haase VH (2015). Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol*, **11(7)**, p: 394–410.

KuKanich K, George C, Roush JK, Sharp S, Farace G, Yerramilli M, Peterson S, Grauer GF (2021). Effects of low-dose meloxicam in cats with chronic kidney disease. *J Feline Med Surg*, **23(2)**, p:138–148.

Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, Cetin Y, Stremmel W. (2005). The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol*, **184(2)**, p:361-70.

Lees GE, (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **34**, p: 867-885.

Malyszko J, Malyszko JS, Matuszkiewicz-Rowinska J. (2019). Hepcidin as a therapeutic target for anemia and inflammation associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Ther Targets*, **23(5)**, p:407-421.

Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Coco M, Lynn, RI (1997). An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol*, **48(1)**, p: 34–40.

Naito M, Kawashima A, Akiba T, Takanashi M, Nihei H (2003). Effects of an angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitors on burst forming units-erythroid in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, **23(5)**, p: 287–293.

Namdaroğlu S, Kaya AH (2019). Kronik Böbrek Yetmezliğinde Demir Eksikliği Anemisinde Demir Karboksimaltoz Tedavisinin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi. *Medical Journal of İzmir Hospital*, **23 (2)**, s:133-138.

Nangaku M, Eckardt KU (2006). Pathogenesis of renal anemia. *Semin nephrol*, **26(4)**, p: 261–268.

Nasr SH, Kashtanova Y, Levchuk V, Markowitz GS (2006). Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake. *Kidney international*, **70(10)**, p: 1672.

Nemeth E, Ganz T (2023). Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*, **74**, p: 261–277.

Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T (2003). Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, **101**(7), p: 2461-3.

Newhall DA, Oliver R, Lugthart S (2020). Anaemia: A disease or symptom. *The Netherlands journal of medicine*, **78**(3), p: 104–110.

Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S (2001). Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**(15), p:8780–8785.

Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S.(2002). Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis*, **29**(3), p:327-35.

Noyan A (1998). *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. Ankara: Meteksan, s: 591-657.

Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T (2001). Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, **276**(11), p:7806–7810.

Parker VJ (2021). Nutritional Management for Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **51**(3), p: 685–710.

Phillips SL, Polzin DJ (1998). Clinical Disorders of Potassium Homeostasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **28**(3), p: 545–564.

Poli M, Asperti M, Ruzzenenti P, Regoni M, Arosio P (2014). Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. *Front Pharmacol*, **5**, 86.

Polzin J. D. (2017). Chronic Kidney Disease, In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. (Eds), *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*, 8th edition, Elsevier, St. Louis, Missouri, p: 1938 – 1959.

Rabinowitz MH. (2013). Inhibition of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase domain oxygen sensors: tricking the body into mounting orchestrated survival and repair responses. *J Med Chem*, **56**(23), p: 9369-402.

Raimann JG, Levin NW, Craig RG, Sirover W, Kotanko P, Handelman G (2013). Is vitamin C intake too low in dialysis patients?. *Semin Dial*, **26**(1), p: 1–5.

Ritz E, Koleganova N, Piecha G (2009). Role of sodium intake in the progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr*, **19**(1), p: 61–62.

Ritz E. (2010). Hypertension and kidney disease. *Clin nephrol*, **74**(1), p: 39–S43.

Rocha LA, Barreto DV, Barreto FC, Dias CB, Moysés R, Silva MR, Moura LA, Draibe SA, Jorgetti V, Carvalho AB, Canziani ME (2009). Serum ferritin level

remains a reliable marker of bone marrow iron stores evaluated by histomorphometry in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, **4(1)**, p: 105–109.

Sakallı Erçoban H (2008). *Kronik böbrek yetmezliğinde ortalama trombosit hacmini etkileyen faktörler ve klinik önemi* (Yüksek Lisans Tezi). <http://acikerisim.baskent.edu.tr/handle/11727/2004>. (Erişim Tarihi: 30.11.2023)

Sangkhae V, Nemeth E (2017). Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr*, **8(1)**, p: 126–136.

Sangkhae V, Nemeth E (2017). Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr*, **8(1)**, p: 126–136.

Schauf S, Coltherd JC, Atwal J, Gilham M, Carvell-Miller LJ, Renfrew H, Elliott J, Elliott D, Bijsmans ES, Biourge VC, Watson P, Bakke AM (2021). Clinical progression of cats with early-stage chronic kidney disease fed diets with varying protein and phosphorus contents and calcium to phosphorus ratios. *Journal of veterinary internal medicine*, **35(6)**, p:2797–2811.

Singh N, Agarwal AK (2012). Pumping iron: revisiting risks, benefits and strategies in treatment of iron deficiency in end-stage renal disease. *Clin Nephrol*, **77(3)**, p: 188–194.

Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY (2012). Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol*, **87**, p: 392-400.

Sun CC, Vaja V, Chen S, Theurl I, Stepanek A, Brown DE, Cappellini MD, Weiss G, Hong CC, Lin HY, Babitt JL (2013). A hepcidin lowering agent mobilizes iron for incorporation into red blood cells in an adenine-induced kidney disease model of anemia in rats. *Nephrol Dial Transplant*, **28(7)**, p: 1733–1743.

Swinkels, D. W., & Wetzels, J. F. (2008). Hepcidin: a new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease?. *Nephrol Dial Transplant*, **23(8)**, p: 2450–2453.

Şireli M, Bülbül A, Güzel M (2002). Kedilerde kronik böbrek yetmezliğinde kan nitrik oksit düzeyinin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **49(2)**.

Tanrıverdi MH (2010). Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Medical Journal*, **2(2)**, s: 27-32.

Taşcene N, Kaya Y, Sel T (2019). Simetrik Dimetiltarjinin (SDMA): Yeni Bir Böbrek Biyobelirteci . *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, s: 179-181 .

Tipisca V, Murino C, Cortese L, Mennonna G, Auletta L, Vulpe V, Meomartino L (2016). Resistive index for kidney evaluation in normal and diseased cats. *J Feline Med Surg*, **18(6)**, p:471-5.

Tomosugi, N., Kawabata, H., Wakatabe, R., Higuchi, M., Yamaya, H., Umehara, H., & Ishikawa, I. (2006). Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using Protein Chip System. *Blood*, 108(4), p:1381–1387.

Turgut K (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, , 2 Baskı, Konya: Bahçivanlar basım ve san, s: 327-366.

Tyagi A, Aeddula NR (2023). *Azotemia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Üren N, U F, Ah K, Fidancı V, Pekcan M (2009). Kronik böbrek yetmezlikli kedilerde homosistein düzeyleri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **15(4)**, s: 543-546. **Vaden SL, Elliott J (2016).** Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **46(6)**, p: 1115–1130.

Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E (2019). Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Curr Cardiol Rev*, **15(1)**, p: 55-63.

Wang AY (2020). Does Vitamin B₁₂ Delay CKD Progression? *Am J Kidney Dis*. **75(3)**: p:317-319.

Wang K, Liu Q, Tang M, Qi G, Qiu C, Huang Y, Yu W, Wang W, Sun H, Ni X, Shen Y, Fang X (2023). Chronic kidney disease-induced muscle atrophy: Molecular mechanisms and promising therapies. *Biochem Pharmacol*.

Wang Z, Zhang C (2022). From AKI to CKD: Maladaptive Repair and the Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci*, **23(18)**.

Yagci N, Ağırca D (2012). Son dönem böbrek yetersizliğinin mobilite ve denge üzerine etkisinin incelenmesi: Kontrollü Bir çalışma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, **21(3)**, s262 - 266.

